

LA MITOMYCINE C DANS LE TRAITEMENT
PALLIATIF DES TUMEURS MALIGNES
(A PROPOS DE 50 CAS)

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Juillet 1974
par

M^{me} AIT SAHALIA née BENMAKROUHA Nadia

née le 18 Avril 1945 à Sétif

MEMBRES DU JURY

MM. M.A. MERIOUA, Professeur de Pathologie Médicale } Président

J. THOMAS, Maître de Conférences Agrégé (Médecine
générale et Thérapeutique)

C. ZIDANE, Maître de Conférences Agrégé d'Histologie . . .

H. BOUNEDJAR, Maître de Conférences Agrégé de
Pharmacologie

} Juges



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548212_0006

LA MITOMYCINE C DANS LE TRAITEMENT PALLIATIF DES TUMEURS MALIGNES (A PROPOS DE 50 CAS)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le

Juillet 1974

par

M^{me} AIT SAHALIA née BENMAKROUHA Nadia

née le 18 Avril 1945 à Sétif

MEMBRES DU JURY

MM. M.A. MERIOUA, Professeur de Pathologie Médicale

} Président

J. THOMAS, Maître de Conférences Agrégé (Médecine
générale et Thérapeutique)

C. ZIDANE, Maître de Conférences Agrégé d'Histologie . . .

H. BOUNEDIAR, Maître de Conférences Agrégé de
Pharmacologie

} Juges



//ERMENT D'//IPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples et selon la tradition
d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux
lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice
de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à
l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-
dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur
des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y
passe, ma langue taira les secrets qui me seront
confiés et mon état ne servira pas à corrompre
les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers
mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruc-
tion que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur
estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de
mes confrères si j'y manque.

---*-*-*-*-*-*-*-*---

Pour la mémoire de mon grand-père,

Ali DJABALI, ce modeste résultat qu'il avait tant espéré.

- Pour ma grand-mère,

- Pour ma mère,

en reconnaissance profonde, cette autre forme
de ma tendresse.

- Pour mon père,

- Pour mon fils Yacine,

- Pour tous les miens

- Pour mes amis.

A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur MERIOUA,

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

Nous avons eu la joie et le privilège
de nous compter parmi vos élèves.

Vous nous avez accueillie dans votre
service avec bienveillance.

Aujourd'hui, vous nous faites l'honneur
de présider notre thèse.

Qu'il nous soit permis de vous
exprimer ici notre gratitude et notre
respectueuse admiration.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur THOMAS,

Vous avez accepté avec une très
grande amabilité de compter parmi nos juges.

L'étendue de votre culture, la richesse
de votre expérience ont fait notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici,
l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur ZIDANE,

L'intérêt que vous nous avez
manifesté nous a toujours beaucoup
touchée. Votre sens de l'humain et
la richesse de votre enseignement
resteront pour nous inoubliables.

A Monsieur le Professeur BOUNEDJAR,

C'est un honneur pour nous de vous compter parmi nos juges. En travaillant à vos côtés nous avons été conquise par vos qualités de coeur et avons eu le privilège de bénéficier de votre expérience.

Nous voulons vous affirmer ici l'hommage de notre respectueuse amitié.

A Monsieur le Docteur ARIB Djillali,

A tout le personnel du service de Médecine
du Centre Pierre et Marie CURIE.

Au Docteur ANTOINE,

Aux Laboratoires CHOAY

qui ont aimablement mis à notre
disposition le large échantillonnage qui
a servi à notre étude.

A Monsieur le Professeur BERRAH,

A tous nos enseignants de Médecine Interne,

A tous nos Maîtres des Hôpitaux et de la
Faculté.

INTRODUCTION



La chimiothérapie est une branche encore jeune de la cancérologie.

Jusqu'à ces trois dernières décennies, en dehors des traitements à visée antalgique et des médications de soutien de l'état général, la chirurgie et la radiothérapie étaient nos seules armes contre le cancer.

- La chirurgie, guidée par l'examen histologique extemporané, a vu ses possibilités augmenter considérablement.

- La radiothérapie a progressé du fait de l'apparition de nouvelles sources de radiations. La télé cobaltothérapie, le betatron, permettent un meilleur rendement et diminuent le rayonnement secondaire.

L'exérèse chirurgicale et la radiothérapie à visée curative permettent actuellement de " guérir " 40 % des malades atteints de cancers localisés.

La chimiothérapie s'est considérablement développée ces dernières années; en effet ce n'est que depuis peu que le médecin intervient de façon active.

La chimiothérapie est actuellement une des trois armes thérapeutiques les plus importantes dont dispose le médecin pour lutter contre le cancer (l'immunothérapie, quatrième arme, n'en est encore qu'au stade expérimental). Ses indications par rapport à celles de la chirurgie et de la radiothérapie, sont, dans l'état actuel des trois disciplines, précises.

Le médecin dispose aujourd'hui, pour le traitement cytostatique ou cytolytique des cancers, de trois types de médicaments :

- Ceux de l'hormonothérapie : stéroïdes androgènes, oestrogènes et progestatifs : l'hormonothérapie a vu, ces dernières années, étendre ses indications, en particulier au traitement des cancers du sein.

- Ceux de la chimiothérapie non hormonale ou cytostatiques.

- Ceux de l'immunothérapie; stimulants ou adjuvants " systémiques " de l'immunité.

Si l'immunothérapie n'est encore qu'à sa phase expérimentale, l'hormonothérapie et la chimiothérapie sont utilisées avec une codification de plus en plus rigoureuse :

- les hormones agissent sur certains cancers constitués de cellules " dont les homologues normales sont sensibles à leurs effets repressurs ".

- Les cytostatiques sont exclusivement des agents pharmacologiques. Cette notion laisse prévoir que le prix de leur utilisation sera leur toxicité.

Les progrès dans la prescription de ces médicaments commencent à se dégager des études expérimentales; en particulier une meilleure connaissance du cycle cellulaire et du métabolisme du médicament dans l'organisme ont permis une administration moins empirique.

Les toutes récentes acquisitions que les essais thérapeutiques, conduits par divers groupes coopérateurs, ont été d'un bénéfice pratique considérable pour les malades atteints de cancers.

De nombreux cytostatiques ont été utilisés. L'expérimentation thérapeutique a permis de sélectionner progressivement les médicaments ayant la plus grande efficacité thérapeutique et la plus faible marge d'effets indésirables.

Parmi ces cytostatiques, la Mitomycine C, mérite une place de choix dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux actuel.

A la suite de nombreux auteurs, nous avons utilisé la Mitomycine C dans le traitement des tumeurs solides et des hémopathies malignes.

Dans le service de Médecine du Centre Pierre et Marie CURIE qui assure notre formation, nous nous sommes initiée aux règles de prescription de la pharmacologie clinique, si importante en cancérologie médicale.

C'est le but de ce travail que de refléter notre expérience initiale.

Malgré les nombreux ecueils qui se présentent quand on évalue l'action d'un cytostatique, nous avons jugé utile de rapporter l'expérience de 50 observations suivies dans le service de Médecine du Centre Pierre et Marie CURIE, de 1971 à 1973.

PLAN D' ETUDE

Après quelques généralités sur la chimiothérapie, après une étude pharmacologique de la Mitomycine C et un résumé des principaux travaux cliniques relatifs à son emploi dans les tumeurs malignes, seront entrevues les indications de la Mitomycine C en cancérologie.

Notre expérience personnelle sera ensuite rapportée; notre matériel d'étude et l'analyse de nos observations suggèreront nos commentaires et guideront nos conclusions.

Le plan d'étude et de présentation de notre travail comportera cinq chapitres dont nous indiquerons les sections dans le sommaire suivant.

O M M A I R E

Chapitre I : GENERALITES SUR LA CHIMIOOTHERAPIE

Chapitre II : ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE LA MITOMYCINE C

- 1) Formule chimique et étude expérimentale comparée des différents dérivés chimiques.
- 2) Mode d'action
- 3) Pharmaco-cinétique de la Mitomycine C.
- 4) Expérimentation animale de la Mitomycine C.

Chapitre III : RESUME DE LA LITTERATURE MEDICALE RELATIVE A LA MITOMYCINE C.

Chapitre IV : NOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE

- 1) Matériel d'étude
- 2) Analyse de nos observations
- 3) Résultats et commentaires.

Chapitre V : CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre I

RAPPEL DES PRINCIPES DE LA CHIMIOThERAPIE

Le cancer est devenu et sera de plus en plus un problème de santé publique. " Et le développement de la thérapeutique anti-cancéreuse concerne aussi bien l'apparition d'un moyen nouveau que la stratégie combinant plusieurs méthodes " (MATHE G).

La chirurgie et la radiothérapie, après s'être partagé les principales indications du traitement des cancers localisés ou régionalisés s'orientent heureusement vers la combinaison de leurs moyens respectifs. La cancérologie médicale n'a occupé pendant longtemps qu'un rôle de troisième ordre.

On la limitait aux cancers incurables, donc aux problèmes des douleurs.

Actuellement la chimiothérapie joue un rôle de plus en plus important sur la scène de la santé mondiale.

Les résultats que cette technique permet d'obtenir s'améliorent.

Les traitements chimiques des tumeurs malignes évoluées représentent un des grands progrès thérapeutiques de ces dernières décennies.

Le chimiothérapeute est toujours en quête de nouvelles armes, car celles qu'il possède actuellement sont loin d'être absolues. En effet, souvent spécifiques du type histologique de la tumeur en cause, elles sont, de plus, acceptées de façon variable par l'organisme malade.

Il est donc utile d'élargir cette panoplie pour être de plus en plus efficace.

I/ PRINCIPES DE LA CHIMIOThERAPIE

Les concepts nouveaux sur la cinétique cellulaire ont éliminé la chimiothérapie empirique. Ces concepts insistent sur deux notions importantes :

1) La durée du cycle cellulaire et le coefficient de prolifération du cancer (Growth factor).

Jusqu'à il y a 20 ans, on ne connaissait pratiquement rien du cycle de division de la cellule. La mitose était la seule phase que la morphologie pouvait mettre en évidence. Malheureusement, cette phase était de loin la plus courte des quatre étapes qui constituent le cycle mitotique; elle n'a jamais pu constituer une méthode d'étude de la cinétique de prolifération des tumeurs humaines.

La prolifération cellulaire au sein des tumeurs solides dépend de deux paramètres : le cycle mitotique et la proportion de cellules engagées dans un cycle de division (coefficient de prolifération).

- Le cycle de division comporte quatre phases : G_1 , S, G_2 et M .

- Parmi ces quatre phases, deux sont reconnaissables : il s'agit de la mitose que l'on reconnaît sans aucune préparation particulière et de la phase S ou phase de synthèse de l'A.D.N. que l'on ne peut mettre en évidence que grâce à l'utilisation d'un précurseur radioactif de l'A.D.N., le plus couramment utilisé étant la thymidine tritiée. " La découverte de cette méthode a pratiquement constitué l'acte de naissance de la cinétique cellulaire ". (E.P. MALAISE).

En effet, cette méthode permet d'étudier la durée du cycle et de mesurer celle des quatre phases qui le constituent.

- Les phases G_1 et G_2 qui ne sont pas reconnaissables ont été appelées ainsi par abréviation du mot anglais gap (délai).

. G_1 est une phase de repos où la cellule ne synthétise pas l'A.D.N. : c'est le délai qui sépare la mitose de la synthèse suivante.

. G_2 est le délai qui sépare la fin de la synthèse du moment où la cellule entre en mitose.

- De plus, il existe des cellules dites quiescentes qui n'ont pas la possibilité de passer par la phase S et donc de synthétiser de l'A.D.N.

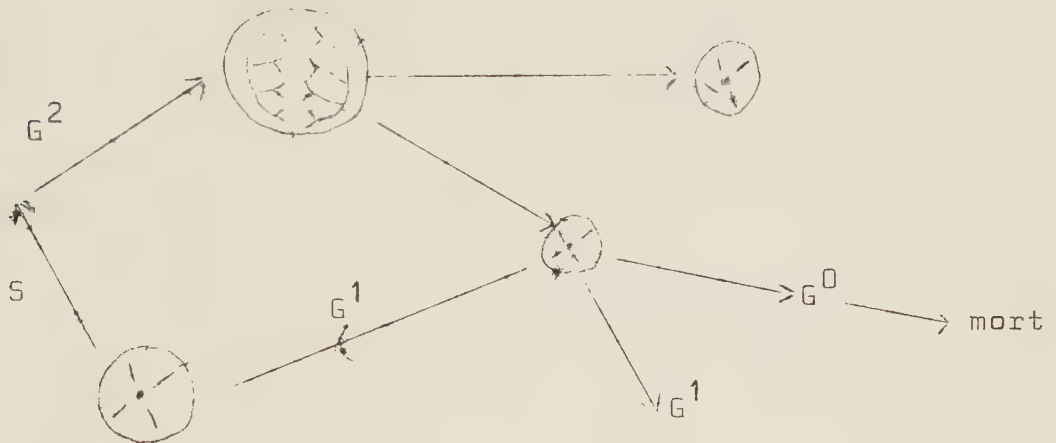


Diagramme d'un cycle cellulaire.

La durée du cycle varie en moyenne de 1 à 3 jours et la durée de la synthèse est approximativement le tiers de la durée du cycle.

De surcroît, chose essentielle, la durée du cycle et celle de la phase de synthèse, ne semblent pas dépendre du type histologique de la tumeur.

Ce qui varie le plus d'une tumeur à l'autre et notamment au sein d'un même groupe histologique, c'est le coefficient de prolifération.

2) Le deuxième point à ne pas négliger est le métabolisme exact de la drogue dans l'organisme qui héberge un cancer.

Il est important de l'étudier pour savoir si les cellules cancéreuses seront intéressées et détruites.

Un certain nombre de facteurs interviennent : la voie d'administration, la posologie ...

Ainsi la chimiothérapie en matière de cancer a pour idée maîtresse la notion de cycle cellulaire puisque toutes les substances chimiques connues jusqu'alors agissent sur la reproduction cellulaire à un niveau donné.

Ces concepts nouveaux sur la cinétique cellulaire ont conduit aux administrations intermittentes à fortes doses.

Connaissant la durée du cycle cellulaire (sa durée ne semble pas dépasser 2 à 3 jours pour l'ensemble des tumeurs solides) il est donc possible d'atteindre les cellules cancéreuses au moment où elles sont le plus sensibles.

Mais dans les cancers, il n'y a pas uniquement des cellules " dans le cycle ".

Le tissu tumoral est constitué de 3 compartiments :

- un compartiment A : fait de cellules cancéreuses en prolifération active ou " fraction de croissance " . Ces cellules sont très sensibles aux drogues anti-mitotiques.

- Un compartiment B : fait de cellules en phase G₀ : ces cellules ne prolifèrent pas; elles ne se divisent pas, mais de façon temporaire : elles peuvent passer en A et se comporter comme celles du compartiment A.

- Un compartiment C : constitué par les cellules définitivement stériles : ces cellules sont incapables de se diviser : elles n'ont d'autre possibilité que celle de disparaître.

Il faut ajouter à ces trois secteurs la perte cellulaire (D), à laquelle peut contribuer l'un quelconque d'entre eux, mais plus vraisemblablement les secteurs B et C.

La prépondérance de l'un de ces trois compartiments va conditionner la croissance tumorale et la sensibilité à la thérapeutique carcinolytique.

II/ LES DIFFERENTES DROGUES ANTI-MITOTIQUES

Elles se répartissent en différents groupes selon leur mécanisme d'action.

1) Poisons provoquant des lésions des chromosomes :

(a) Les agents alcoylants : Ces substances ont les mêmes effets sur la division cellulaire que les rayons X : elles sont dites " radio-mimétiques ".

Elles agissent au niveau de l'A.D.N. : leur action consiste dans l'établissement de ponts stables entre les chaînes d'A.D.N. : elles induisent ainsi des dérivations structurales mutagènes, puis léthales en entraînant des aberrations chromosomiques importantes.

- Le composé type : chlorméthine (caryolysine)

- Dose habituelle : 0,1 mg /Kg/jour par voie intra-veineuse en cures de 2 à 4 jours.

- Toxicité : rapidement toxique, non seulement pour les cellules tumorales en voie ou non de division, mais aussi pour la moelle osseuse et le système nerveux central.

- Indications : épithélioma anaplasique du poumon.

- Cyclophosphamide (Endoxan) C'est le dérivé de l'ypérite azotée le plus couramment employé.

- Dose habituelle : 2 à 12 mg/Kg/jour une fois par semaine, par injection intra-veineuse directe.

- Toxicité : est généralement bien toléré; peu toxique. Cependant certains incidents ont été décrits : les doses fortes peuvent entraîner des nausées, rarement des vomissements et de l'anorexie. Certains anti-émétiques peuvent prévenir ou combattre ces troubles. L'alopécie toujours transitoire apparaît souvent. Dans quelques cas un exanthème apparaît : cette apparition doit faire arrêter le traitement.

- Indications : adénocarcinomes du sein et de l'ovaire.

(b) Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques :

L'application aux anti-cancéreux de la notion d'antagonisme biologique entre molécules de configuration voisine s'est montrée fructueuse dans le domaine des facteurs de croissance.

Les antimétabolites constituent une famille de produits dont l'action consiste à perturber les voies métaboliques intervenant habituellement dans les fonctions des cellules en particulier la division. Ils entravent généralement la synthèse du D.N.A.

On les classe de la façon suivante :

- Les antagonistes de l'acide folique : Le dérivé le plus important est le Methotrexate.

- Dose habituelle : 0,5 mg/Kg par voie intra-veineuse ou intra-musculaire deux fois par semaine.

- Toxicité : stomatite, diarrhée, néphrotoxicité, cirrhose après utilisation prolongée.

- Indications : tumeurs du sein, tumeurs bronchiques.

- Les antagonistes de l'adenine.

Dans ce groupe : - l'Imurel,
- le Methylglyoxal,
- mais surtout le Purinethol.

- Les antagonistes de la Thymine : le 5 Fluoro-Uracile.

- Dose habituelle : 20 mg/Kg une fois par semaine per os ou par voie intra-veineuse.

- Toxicité : stomatite, nausées, vomissements, alopecie.

- Indications : adénocarcinomes de l'estomac, du colon, du sein; parfois efficace contre les cancers de l'ovaire.

Parmi ces inhibiteurs de la synthèse des acides nucleiques, ce sont surtout le 5 Fluoro-uracile et le Methotrexate qui ont été utilisés dans le traitement des tumeurs solides en phase avancée.

2) Les poisons de fuseau

Ce sont des drogues qui n'affectent pas la synthèse de l'A.D.N. : leur action se manifeste électivement sur les proteines du fuseau. Ces substances entraînent un blocage de la division cellulaire au stade de la métaphase en inhibant la formation du fuseau.

(a) La colchicine

(b) Les alcaloides de " Vinca rosea " : Ces alcaloides de la pervenche se sont révélés être des poisons du fuseau.

- La Vincristine ou Oncovin *

Ce produit est utilisé, selon les données récentes sur la cinétique cellulaire comme synchroniseur.

- Dose habituelle : 25 μ /Kg/jour en injections intra-veineuses, en prenant soin d'éviter une extravasation para-veineuse.
- Toxicité : l'oncovin possède une action leucopéniante modérée mais donne lieu à des effets indésirables :
 - neurologiques regressifs :
 - . obnubilations,
 - . convulsions,
 - . perte des reflexes tendineux et faiblesse des extrémités.
 - . Polynévrites.
 - Troubles abdominaux :
 - . douleurs,
 - . constipation.
 - Alopécie.

- Indications : ce produit est utilisé surtout comme synchroniseur.

- Vincaléucoblastine : Velbé *

- Dose habituelle : 150 μ /Kg/jour une fois par semaine en injection intra-veineuse.
- Toxicité : plus leucopeniant que l'oncovin mais moins neurotoxique.
- Indications : cancer du sein, de l'ovaire.

3) Les antibiotiques anti-mitotiques

Les mécanismes d'action de ces substances qui sont encore imparfaitement connus, sont assez complexes. Ces antibiomitotiques sont doués d'activité cytostatique.

Citons parmi ces substances :

- Dactinomycine (Actinomycine D)
- Dose habituelle : 10 à 15 μ /Kg, administrée avec soin par voie intraveineuse tous les jours pendant 5 jours.
- Toxicité : Myelosuppression de tous les éléments figurés du sang , atteinte cutanée, alopecie.
En outre, nausées, et vomissements.
- Indications : neuroblastome - choriocarcinome.
- Daunorubicine : Rubidomycine
- Bleomycine
- Dose habituelle : 1 à 20 mg/m², 2 fois par semaine, par injections intraveineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée.
- Toxicité : fibrose pulmonaire, clochers fébriles, nausées, vomissements occasionnels, ulcérations des extrémités.
- Indications : épithéliomas de la peau, des voies respiratoires supérieures, des voies génito-urinaires.

- La γ -MITOMYCINE C

Il nous a paru intéressant d'étudier ce nouvel anti-mitotique : la Mitomycine C.

La plupart des essais thérapeutiques qui lui ont été consacrés en ont montré l'efficacité dans de nombreuses tumeurs solides.

La tendance actuelle de la polychimiothérapie étant d'associer des drogues, qui séparément sont actives sur un type donné de tumeur, a fait associer, en vue d'une potentialisation, la Mitomycine C aux drogues précitées.

Chapitre II

ETUDE P H A R M A C O L O G I Q U E DE LA

/// I T O M Y C I N E C

Formule chimique de la Mitomycine C

E t

Etude Expérimentale comparée de ses différents

dérivés chimiques

I/ FORMULE DE LA MITOMYCINE C

La Mitomycine est une substance antibiotique obtenue à partir d'un bouillon de culture de " Streptomyces caespitosus ". La souche de Streptomyces caespitosus a été isolée en 1955 par HATA et coll.. au JAPON à l'Institut de Recherches de Kitasato (14).

De tous les dérivés étudiés, il s'est avéré, en expérimentation animale que le produit qui avait le plus fort gradient thérapeutique était la Mitomycine C.

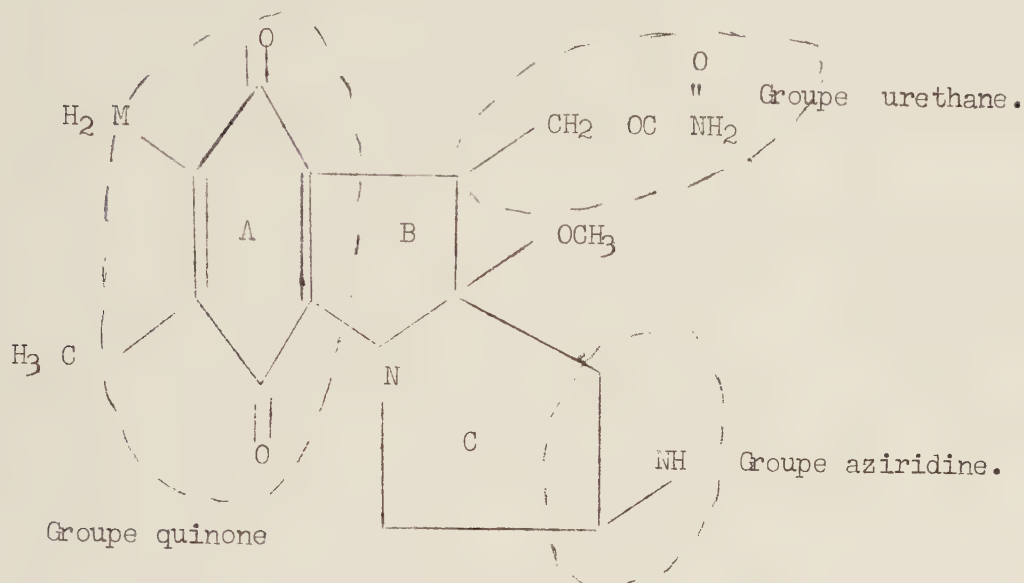
Elle est constituée de 3 noyaux :

- un noyau hexagonique A,
- deux noyaux pentagoniques B et C porteurs de radicaux appelés X, Y, Z.

Selon que l'on modifie les radicaux X, Y ou Z, on obtient les différentes Mitomycines :

	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
Mitomycine A	CO CH ₃	COCH ₃	H
Mitomycine B	CO CH ₃	OH	CH ₃
Mitomycine C	NH ₂	OCH ₃	H
Porfiromycine	NH ₃	OCH ₃	CH ₃

La formule développée de la Mitomycine C est donc :



C'est le 7 amino-9- x methoxymitosane.

Les centres biologiques actifs de cette molécule semblent être :

- le groupe quinone,
- le groupe urethane,
- le groupe aziridine, mais à un degré moindre.

L'action de la Mitomycine C est due à la synergie de ces trois radicaux.

Les modifications de ces centres biologiques entraînent des variations de l'effet biologique.

1°/ Nous étudierons d'abord le retentissement sur la toxicité des modifications de la formule chimique.

a) - Si on remplace l'hydrogène en Z du noyau aziridine par un radical acyl, la toxicité décroît de plus de la moitié comme le montre le tableau suivant :

P r o d u i t s	Substitution en position Z	DL 50 en mg/kg chez la souris en I.V.
Mitomycine C	- H	9
1 a Chloroacétyl Mitomycine C	CO CH ₂ cl	23,8
1 a Dichloroacétyl Mitomycine C	CO CH cl ₂	23
1 a.p Nitrobenzol Mitomycine C	CO NO ₂	37,5
1 a. 3-4 Dichlorobenzol Mitomycine C	CO cl cl	23
1 a. n. Heptanol Mitomycine C	CO-(CH ₂) ₅ CH ₃	19

- Si on remplace l'atome d'hydrogène du radical acétyl par un atome de Chlore ou de Brome, seul le dérivé bromé a une faible toxicité.

D é r i v é s	DL 50 en mg/kg chez la souris en I. V.
CO CH ₂ Br	75
CO CH ₂ Cl	24
CO CH ₂ F	30

Pour les dérivés chlorés, il semble que la toxicité soit en rapport avec le nombre d'atomes de chlore.

C o m p o s é	Formule	DL 50 mg/kg chez la souris en I.V.
1. a Chloroacétyl Mitomycine C	COCH ₂ Cl	24
1. a Dichloroacétyl Mitomycine C	COCH Cl ₂	23
1. a Trichloroacétyl Mitomycine C	CO C Cl ₃	38

b) Pourtant, si on remplace le radical aminé en position Z par un cycle aziridine, la toxicité augmente.

C o m p o s é	Radical fonctionnel	DL 50 mg/Kg chez la souris en I.V.
7 a Methyl Mitomycine C	$\text{CH}_3 \quad \text{NH}$	27,5
7 a Ethyl Mitomycine C	$\text{CH}_3 \text{ CH}_2 \quad \text{NH}$	27,5
7 a Iso-Propyl Mitomycine C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{CH} \quad \text{NH}$	38
7 a Phényl Mitomycine C	 - NH	38
7 Ethylemine 9 a Methoxy Mitosane	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \quad \text{NH}$	2
Mitomycine C	NH_2	9

c) La toxicité décroît aussi rapidement quand on ouvre le cycle aziridine en position 1.a. La dose lethale se situe aux environs de 100 mg/Kg chez la souris en intra-veineuse. Mais il existe une relation étroite entre la toxicité et l'activité anti-tumorale.

Le pouvoir anti-tumoral d'une drogue est proportionnel à sa toxicité.

2°/ Etudions maintenant l'influence des modifications de la formule chimique sur l'activité anti-tumorale.

Cet effet anti-tumoral a été étudié par les auteurs japonais sur le sarcome ascitique d'Hirosaki et sur le sarcome 180.

Actuellement les auteurs japonais cherchent à obtenir des dérivés plus puissants en modifiant la structure chimique de la Mitomycine C.

a) L'activité anti-tumorale des composés obtenus par la substitution en position Z est indiquée dans le tableau suivant.

De ce tableau on peut déduire que, pour une toxicité moindre, il semble que les dérivés 1. a. p. Nitrobenzol Mitomycine C et 1. a. Chloroacétyl Mitomycine C soient plus efficaces sur le sarcome 180.

C o m p o s é s	Radical fonctionnel	DL 50 mg/kg chez la souris en IV	Ascite d'Ehr- lich	Sarcome d'Hiro- saki	Sarcome 180
1. a. Chloroacétyl Mitomycine C	$\text{COCH}_2 \text{Cl}$	24	+++	+++	++
1. a. Dichloroacétyl Mitomycine C	COCH Cl_2	23	++	++	+
1. a.p. Nitrobenzol Mitomycine	$\text{CO} \text{ } \langle \text{ } \rangle \text{ NO}_2$	37,5	+++	+++	+++
1. a 3-4 Dichlorobenzol Mitomycine C	$\text{CO} \text{ } \langle \text{ } \rangle \text{ Cl}$ Cl	23	++	++	+++
1. a Heptanol Mitomycine C	$\text{CO (CH}_2)_5 \text{ CH}_3$	19	+++	+++	+
Mitomycine C	- H	9	+++	+++	++

b) Les dérivés substitués en position X ont une action anti-tumorale généralement inférieure à celle de la Mitomycine C.

Seules la 7. a methyl Mitomycine C et la 7. a dimethyl Mitomycine C ont un effet anti-tumoral identique à celui de la Mitomycine C sur l'ascite d'Ehrlich.

c) Les dérivés substitués en position X et 1. a se sont avérés avoir un pouvoir anti-tumoral faible.

Le tableau suivant nous montre que dans une certaine mesure l'efficacité anti-tumorale est proportionnelle à la toxicité, exception faite de la 7. Ethlenemine 9. a Methoxy-Mitosane.

C o m p o s é s	Radical fonctionnel	DL50 mg/kg chez la souris en IV	Ascite d'Ehrlich
7 a. Methyl Mitomycine C	$\text{CH}_3 \text{ NH}$	28	+++
7 a. Ethyl Mitomycine C	$\text{CH}_3 \text{ CH}_2 \text{ NH}$	9,4	-
7 a. n Propyl Mitomycine C	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_2 \text{ NH}$	30	++
7 a. Amyl Mitomycine C	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_4 \text{ NH}$	19	+
7 a. Hexyl Mitomycine C	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_5 \text{ NH}$	38	-
7. a Dimethyl Mitomycine C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ N -}$	10	+++
7 a. Iso Propyl Mitomycine C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{ CH-NH-}$	37,5	-
7 Ethylenemine 9 a Methoxy - Mitosane	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{ N}$	2	+
Mitomycine C	- H	9	+++

Activité anti-tumorale des dérivés substitués en position X

A en juger par l'exposé ci-dessus, des modifications subtiles de la structure chimique de la Mitomycine C feront apparaître des substances ayant une activité anti-tumorale plus importante. Des études dans cette direction sont en cours.

Ainsi actuellement les études expérimentales ont montré que la Mitomycine C origine était le corps le plus intéressant pour son gradient d'activité.

C'est la Mitomycine C que nous avons reçue pour notre expérimentation clinique.

2°/ Propriétés de la Mitomycine C

La Mitomycine C est un composé de poids moléculaire 1120, très stable à la chaleur, soluble dans les solvants organiques présentant une seule bande d'absorption dans l'ultra-violet.

Son spectre antibiotique est large.

C'est un composé particulièrement actif sur *Escherichia Coli*, mais également sur de nombreux germes Gram + et Gram - .

La particularité de la Mitomycine C comme agent anti-bactérien est qu'elle change de spectre anti-bactérien lorsqu'on modifie légèrement sa structure chimique.

///ODE D'ACTION DE LA ///ITOMYCINE C

Si la Mitomycine C exerce une activité bactériostatique importante sur les germes gram + et gram -, l'activité de beaucoup la plus intéressante est celle développée sur l'acide desoxyribonucleique.

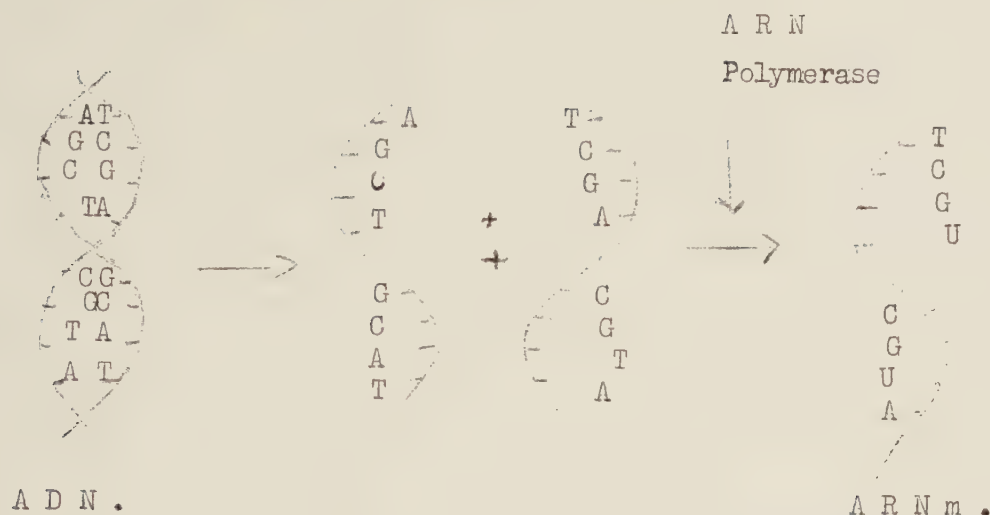
- En effet, les travaux de REICH et coll. (26) en 1961 ont mis en évidence que la Mitomycine C agit sur l'A.D.N. en le dépolymérisant et en inhibant sa replication dans les bactéries et les cultures de tissus. La dépolymérisation serait due à l'activation par l'antibiotique d'exonucléases intra-cellulaires.

MERZ en 1961, étudiant les effets de la Mitomycine C sur les chromosomes de " Vicia faba " constata une grande fréquence d'aberrations chromosomiques après un contact d'une heure avec une solution à 0,001 pour cent de l'antibiotique.

- En 1964 NOWEL a obtenu des aberrations chromosomiques sur des cultures de leucocytes humains. Les aberrations chromosomiques étaient d'autant plus grandes que la culture se trouvait aux stades G₀ et G₁ de l'interphase au moment où l'on ajoutait la Mitomycine C, et d'autant moins marquées si l'apport avait lieu en phase S, inexistantes en phase G₂ : l'action de la Mitomycine C sur les leucocytes humains est donc de type retardé.

- La Mitomycine C inhibe également la synthèse de l'A.R.N. et la synthèse proteique.

Les modes d'action proposés ne sont encore que des hypothèses : la Mitomycine C pourrait inhiber la synthèse de l'A.R.N. en agissant sur la synthèse de l'A.R.N. polymérase ou bien par distorsion de la chaîne.



- Les derniers travaux de STUTINSKY (Symposium sur la Mitomycine C) sur des systèmes placentaires en utilisant l'incorporation de la Phenylalanine en présence de poly V sembleraient montrer que la Mitomycine C inhibe la synthèse protéique par action au niveau de l'A.R.N. messenger, soit lors de son attachement avec le ribosome, soit lors de sa lecture.

Les A.R.N. de transfert ne seraient par contre, pratiquement pas touchés par la drogue.

Point d'impact de la Mitomycine C au niveau cellulaire

La Mitomycine C est un anti-mitotique qui inhibe en particulier la phase S car il empêche la replication de l'A.D.N. : ce produit aura donc une action valable s'il arrive dans la cellule juste au moment de la phase S; mais il sera d'efficacité réduite s'il agit au moment des phases G₁ et G₂.

Ces concepts nouveaux sur la cinétique cellulaire ont bouleversé les différents protocoles chimiothérapiques et ont conduit aux administrations intermittentes à fortes doses plus efficaces et moins dangereuses.

" La drogue administrée tue, en même temps qu'elle détruit éventuellement une certaine fraction des cellules tumorales, un certain pourcentage des cellules hématopoiétiques situées à ce moment dans le cycle, alors que les cellules souches qui se trouvent en G_0 ne sont pas affectées " (G. MATHE).

Dès que la drogue a été éliminée, l'ensemble des cellules en G_0 est appelé dans le cycle et assure la restauration de la cytemie sanguine.

Il est alors formellement dangereux de réadministrer la drogue car l'ensemble des cellules souches seront sensibles.

Une fois la cytemie sanguine rétablie, certaines cellules souches hématopoiétiques retournent en G_0 et sont alors insensibles aux drogues qui n'agissent que dans le cycle : la cure peut alors être appliquée.

leucocytes et thrombocytes



les 2 principaux types
d'administration des drogues

- continue

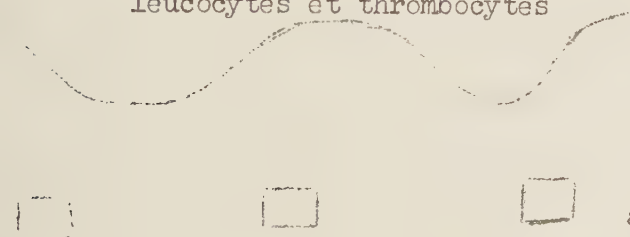
- discontinue

(SCHNEIDER 1968)

(G. MATHE 1970)

administration continue

leucocytes et thrombocytes



administration intermittente .

Ce sont ces notions qui doivent diriger l'emploi des drogues.

Ces combinaisons seront établies sur des notions scientifiques :

- les différences de sensibilité des diverses tumeurs aux différentes drogues;
- les différences de sensibilité des cellules selon les phases du cycle cellulaire où elles se trouvent;
- les différences concernant la toxicité des drogues.

Par ailleurs ce nouveau type de combinaisons est dirigé par la notion de synchronisation des cellules malignes.

Ces cellules tumorales se trouvent à des stades du cycle très différents les uns des autres.

Une cure d'un produit phase dépendant, peut bloquer dans la phase du cycle à laquelle elle agit celles qu'elles ne tue pas; toutes les cellules bloquées repartent, pour les étapes ultérieures du cycle, en même temps : l'application à ce moment d'un autre produit actif à cette phase, appliqué à forte dose et de façon intermittente en tue donc une fraction d'autant plus élevée qu'ont été bloqués d'avantage d'éléments. Les premiers résultats des essais ont été encourageants selon G. MATHE.

Modalités d'application de la chimiothérapie

L'antimitotique en vue de la synchronisation est la vincristine qui est utilisée à la dose de 1 mg/m² par voie endoveineuse les premier et deuxième jours de chaque cure. L'agent S dépendant destiné à détruire les cellules réparties dans le cycle a été la Mitomycine C.

Un intervalle libre est ménagé entre les cycles. Un contrôle hématologique strict doit être établi. Ces intervalles entre chaque cycle sont d'une durée variable avec l'association (en moyenne 2 à 3 semaines).

PHARMACO-CINETIQUE DE LA MITOMYCINE C

Etude des différentes concentrations de la Mitomycine C
dans l'organisme.

Elimination de la Mitomycine C

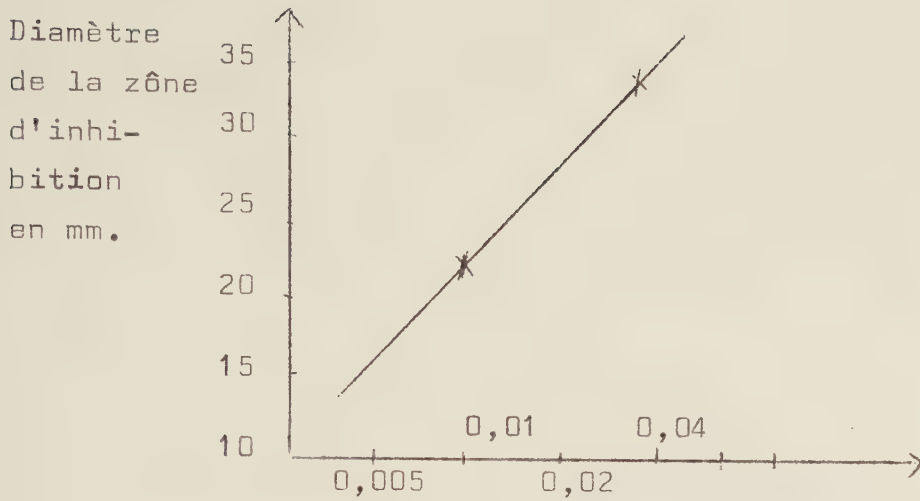
Les auteurs japonais (21) se sont attachés à l'étude de la cinétique de la Mitomycine C in vivo.

Parmi les méthodes appliquées à la micro-analyse quantitative de la Mitomycine C, les essais biologiques basés sur les propriétés antibactériennes de ce produit offrent le plus d'avantages.

	Mitomycine C mg/ml
Staphylocoque doré 209 P	0,078
Streptocoque hémolytique 68	0,0195
Diplocoque pneumoniae 1-20	0,156
Corynebacterium diphteriae 92	1,25
Hemophilus influenzae 10	0,312
Shigella flexneri X-115	0,156
Klebsiella pneumoniae 16	0,312
Proteus vulgaris 15	1,25
Pseudomonas aeruginosa 26	0,156
Escherichia coli B	0,00125
Candida albicans Y V-1200	10
He La cell.	25

Ce tableau montre l'étendue du spectre antibactérien de la Mitomycine C.

Le germe E. coli est le plus sensible à la Mitomycine C.
Les auteurs japonais se sont servis du pouvoir inhibiteur de la Mitomycine C sur les cultures d'E. coli.

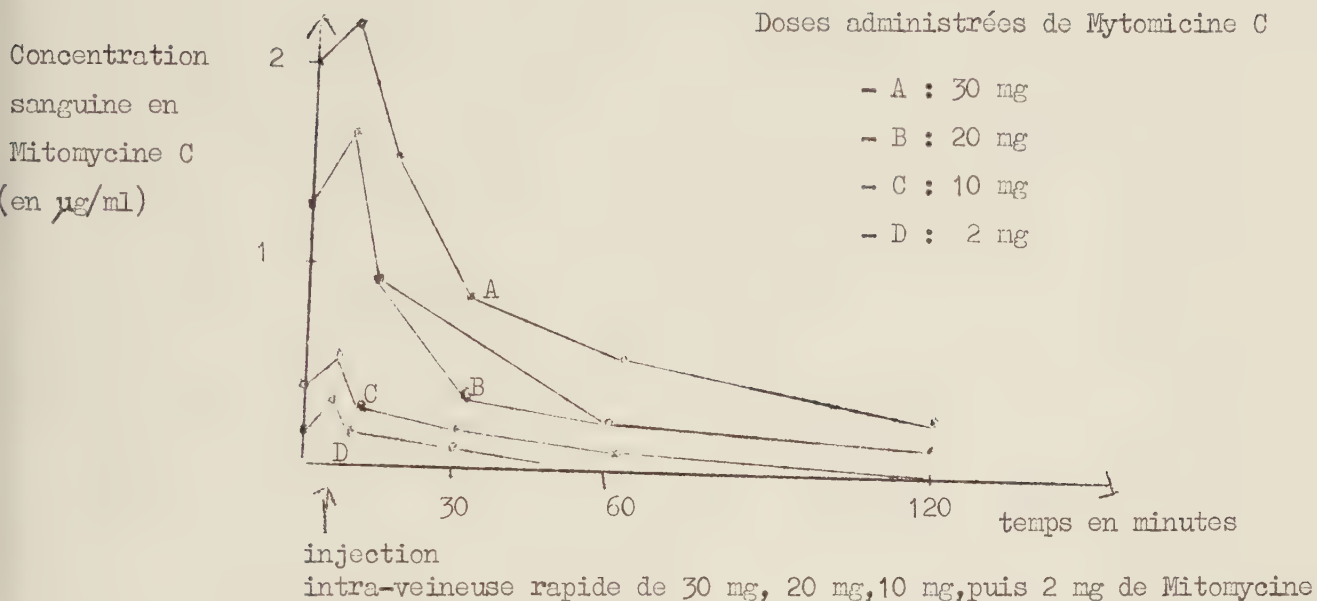


Logarithme de la concentration de MMC en mg/ml.

Ce graphique représente la courbe type de l'activité de la Mitomycine C : il existe une relation linéaire entre le diamètre de la zone d'inhibition et la concentration en Mitomycine C en valeur logarithmique. Connaissant le diamètre d'inhibition de la culture d'un germe donné que provoque 1 ml de sang, on peut en déduire la concentration du produit.

I/ ETUDE DES DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE LA MITOMYCINE C

Les diagrammes suivants montrent le rapport entre les doses utilisées et les taux de sa concentration dans le sang.



- La concentration sanguine de la drogue atteint son point culminant tout de suite après les différentes injections, puis fait une chute rapide. Elle est réduite de moitié en 30 minutes.

- D'autre part, plus la dose administrée est faible, plus la disparition de la drogue dans le sang est rapide.

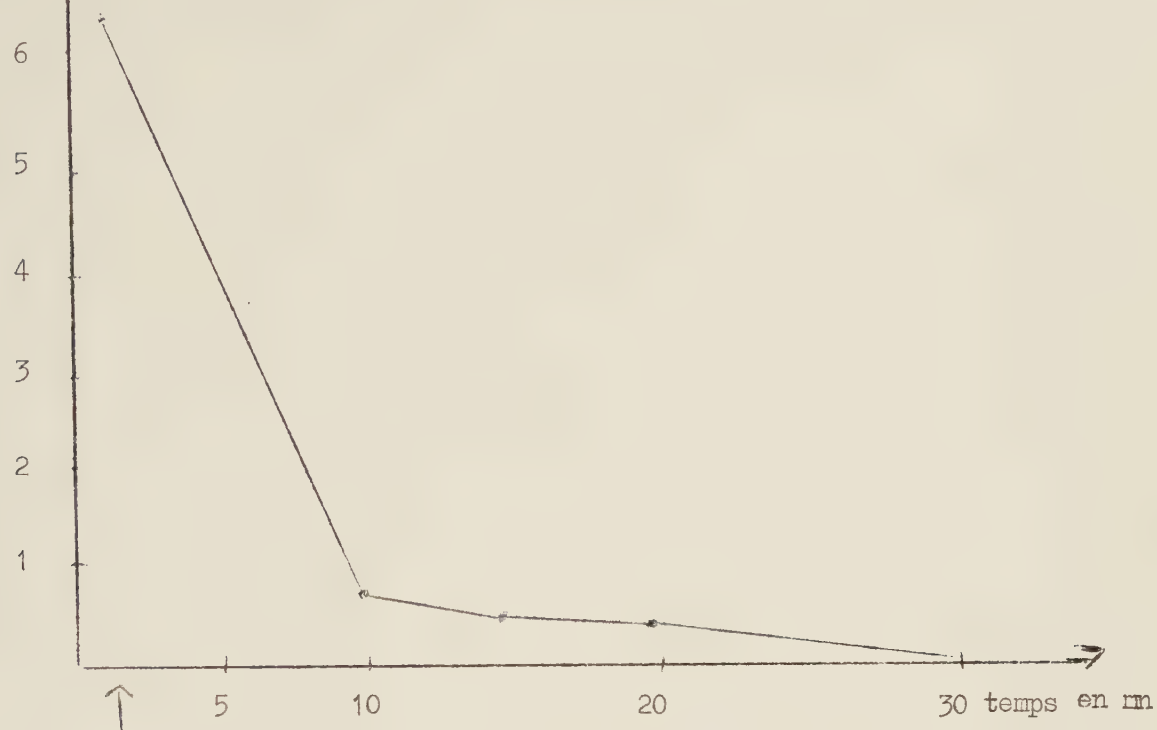
- Ces études ont conduit aux administrations intermittentes à fortes doses préférables aux administrations répétées de faible dose.

Les auteurs japonais ont également étudié les variations de concentrations sanguines de la MMC selon les diverses voies d'administration.

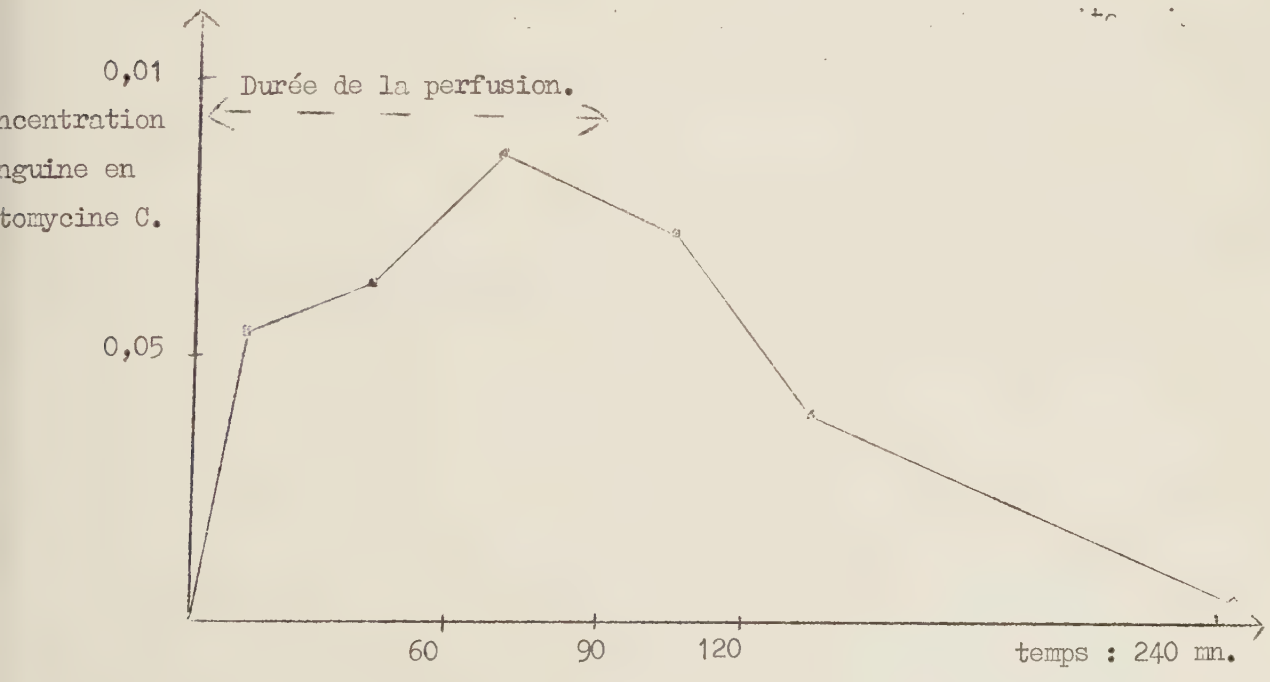
a) Ils ont étudié la concentration sanguine après injection intra-artérielle : après avoir injecté 20 mg de Mitomycine C dans l'artère hépatique en 30 secondes, ils ont trouvé dans la veine hépatique un taux de concentration très élevé à $6,3 \mu\text{g/ml}$ mais il existe une chute brutale.

Concentration
sanguine
en Mitomycine C
dans la veine
hépatique.

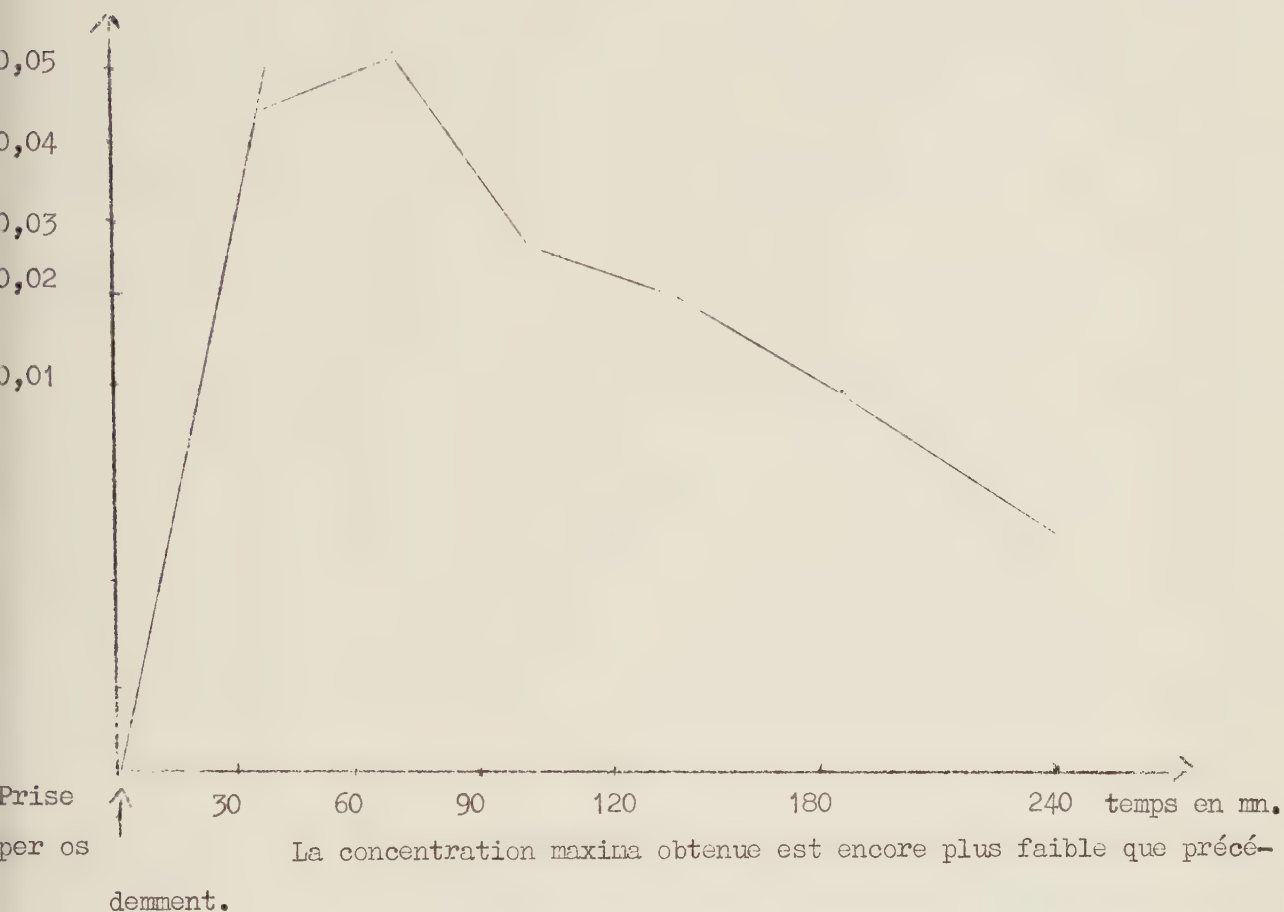
$\mu\text{g/ml}$



b) Lors de la perfusion intra-veineuse de 10 mg de Mitomycine C en une heure 30 minutes, ils ont obtenu la courbe suivante.



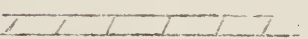
c) Après administration orale de 10 mg de Mitomycine C, on obtient la courbe suivante :



d) L'injection de 10 mg de Mitomycine C dans les liquides d'ascite ou de pleurésie montre une concentration locale du produit importante, mais une concentration sanguine faible.

Le tableau suivant résume les différents résultats obtenus selon les voies d'administration pour une dose constante de 20 mg de Mitomycine C.

	Concentration maxima sanguine en mcg/ml.	
	5	10

Perfusion I.V.		
intra-artérielle		
perfusion veineuse		
absorption orale		
injection locale (intra-abdominale ou intra-pleurale).		

- Nous examinerons maintenant les taux de concentration du produit dans les différents organes.

Une étude a été faite sur la concentration en Mitomycine 5 minutes après l'injection de 8 mg du produit à la souris.

- La plus grande quantité de Mitomycine C se trouvait dans les reins où elle était concentrée puis excrétée.

Une concentration relativement importante existait dans les muscles, les poumons, l'intestin, l'estomac.

Les essais biologiques pratiqués n'ont pas permis de repérer le médicament dans le foie, la rate et le cerveau; ces provoquent l'inactivation de la Mitomycine C probablement par un processus enzymatique.

II/ ELIMINATION DE LA MITOMYCINE

La majeure partie est éliminée par les urines; une partie est catabolisée dans l'organisme.

Si nous étudions maintenant la courbe d'excrétion du produit dans les urines, nous constatons que la concentration du produit dans les urines est dix fois plus élevée que celle observée dans le sang 30 minutes après l'injection; mais 24 heures après l'injection, on ne retrouve dans les urines que 10 % de la dose injectée. Cette décroissance rapide de la concentration de Mitomycine C dans le sang n'est pas due seulement à son excrétion dans les urines, mais aussi à sa fixation et à son inactivation au niveau du foie.

Différents travaux expérimentaux ont montré que la Mitomycine C était fortement inactivée dans le foie, ce qui pourrait expliquer la résistance de l'hépatome à cette thérapeutique.

De nombreux produits inactivent également la Mitomycine C, en particulier les vitamines B₂, B₆ et C, la cystéine, l'ATP, TPNH, et DPN, et l'hyposulfite de Sodium.

Il semblerait que cette inactivation soit enzymatique : l'enzyme en cause aurait pour co-facteur le TPNH.

EXPERIMENTATION ANIMALE DE LA MITOMYCINE C

- Toxicité aigüe
- Toxicité chronique
- Résultats sur les tumeurs animales.

EXPERIMENTATION ANIMALE DE LA MITOMYCINE C

L'étude toxicologique de la Mitomycine C a été pratiquée chez le rat mâle et femelle par voie intra-péritonéale, et chez le lapin mâle par voie veineuse.

1/ Toxicité aigüe

PHILLIPS en 1950, en travaillant sur des rats, des chats, des chiens et des singes, démontre que la dose létale 50 de la Mitomycine C injectée par voie parentérale varie pour toutes ces espèces entre 1 à 2,5 mg/Kg.

L'étude de la toxicité de la Mitomycine C fut reprise sur des lapins mâles recevant le produit en une seule injection intra-veineuse et des rats mâles et femelles recevant le produit en une seule injection intra-péritonéale.

La dose létale 50 était calculée selon la méthode graphique de J.T. LITCHFIELD et F. WILCOXON.

Dans ces conditions, la dose létale 50 était de 3,05 mg/kg à 4,30 mg/Kg.

L'étude de ces résultats leur permit de conclure qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative de la dose létale de ce produit,

- en fonction de l'espèce animale, ce que PHILLIPS avait déjà noté,

- en fonction du sexe et de la voie d'administration.

2/ Toxicité chronique

CAHN (39) a recherché les effets de l'administration répétée à des rats mâles ou femelles, de doses modérées de Mitomycine C (0,3 à 0,6 mg/Kg par semaine) par voie intra-péritonéale.

- L'état général et le comportement ne sont pratiquement pas modifiés.

- Chez les rats mâles et femelles traités à " doses moyennes ", il n'existe aucune variation des numérations globulaires, de la formule leucocytaire ou du myélogramme 24 heures et 3 semaines après la dernière injection. Le taux d'hémoglobine et la valeur de l'hématocrite ne sont pas non plus influencés.

Ces observations permettent de conclure à la bonne tolérance hématologique de la Mitomycine C aux doses de 0,3 à 0,6 mg/kg par semaine.

Par contre, après administration de doses fortes (1,5 mg/kg par semaine), on constate un amaigrissement, une baisse de l'activité, une anémie plus marquée chez le rat mâle et des perturbations biochimiques (baisse de la glycémie et augmentation de l'urémie).

L'examen autopsique, chez les rats mâles comme chez les femelles, a montré, quelle que soit la dose, la mauvaise tolérance de la cavité péritonéale à l'administration répétée de Mitomycine C.

L'examen des viscères des animaux traités même à doses modérées, montre de profondes modifications. La toxicité de la Mitomycine administrée par voie intra-péritonéale, pendant 2 ou 3 mois, s'exerce essentiellement sur 3 organes cibles : le rein, les gonades, et le foie.

- Le rein est le siège de lésions lentement réversibles, sauf si les doses de Mitomycine C reçues ont été fortes.

Le rein est porteur de lésions de néphrite et d'hyperplasie tubulaire. On retrouve en outre un exsudat comblant l'espace situé entre la capsule de Bowman et le peloton vasculaire.

Ces lésions rénales constatées commandent en clinique humaine la stricte surveillance des fonctions rénales pendant la durée du traitement.

- Lrs organes génitaux sont aussi le siège de modifications réversibles (diminution du nombre de follicules de Graaf et atrésie du corps jaune chez la femelle; disparition des éléments de la lignée spermatique chez le mâle).

L'importance de ces lésions est proportionnelle à la dose injectée.

- Le troisième organe cible est le foie, encore que son atteinte soit beaucoup moins importante.

Il s'agit surtout d'une stéatose diffuse qu'on observe à dose moyenne chez le mâle.

Chez la femelle, on trouve des aspects plus diversifiés : dégénérescence, hydropie centro lobulaire.

- On note également une augmentation de volume des surrenales, une fonte du thymus.

- Les poumons, le coeur, l'estomac et le pancréas ne sont pas touchés; au niveau de la rate, il semble exister une chasse splénique (les sinus veineux sont plus ou moins vides de leur contenu en hématies).

Ainsi, les résultats de ces études toxicologiques retiennent l'attention sur 3 points :

- l'action de la Mitomycine C sur les organes génitaux, plus particulièrement le testicule,
- l'action sur le collagène,
- la toxicité rénale.

3/ Résultats sur les tumeurs animales

L'étude de l'action de la Mitomycine C a été conduite sur un large spectre de tumeurs chez des souris, rats et hamsters.

En 1959, SUGIURA (45), obtient de très bons résultats sur de nombreuses tumeurs par injection intra-péritonéale de 1 à 2 mg/kg par jour, en particulier, sur le carcinome 1025, sur la tumeur ascitique d'Erlich. A la dose de 1,2 mg/kg/jour, la Mitomycine amena une remission complète chez les souris porteuses d'une leucémie à virus.

SUGIURA compara ensuite l'action de l'Actinomycine D sur les mêmes tumeurs et conclua à une plus grande efficacité de la Mitomycine C.

RUDALI étudia également l'action de la Mitomycine C sur l'évolution de diverses tumeurs (c'est le cas en particulier des tumeurs comme le carcinome d'Ehrlich, le sarcome 180, le carcinome Crocker du rat) et de leucémies. Les conclusions de ses travaux sont les suivants :

- l'action inhibitrice de la Mitomycine C fut manifeste pour les tumeurs épithéliales : trois épithéliomas greffés - bronchique; mammaire et cutané - eurent un développement ralenti ou même nul.

- En revanche, l'antibiotique anti-mitotique fut sans action sur un fibro sarcome et n'eut que des effets négligeables pour les leucémies spontanées des souris AKR.

- L'auteur a ensuite essayé d'établir si des doses relativement peu toxiques pouvaient déterminer une action thérapeutique sur les tumeurs animales et les leucémies.

Ses résultats paraissent favorables à une telle hypothèse.

Chapitre III

RAPPEL DES PRINCIPAUX TRAVAUX CLINIQUES

ET

INDICATIONS DE LA MITOMYCINE C

I/ RAPPEL DES PRINCIPAUX TRAVAUX CLINIQUES

I/ RAPPEL DES PRINCIPAUX TRAVAUX CLINIQUES

Sur le plan clinique, la Mitomycine C a fait l'objet de plusieurs travaux en cancérologie. Leur analyse nous permettra de rappeler brièvement les principaux résultats obtenus par les auteurs dont l'expérience a été la base sur laquelle notre travail personnel a été entrepris.

1) J. GARY-BOBO et coll. ont réalisé un travail sur une série de 180 malades.

Ils en ont fait l'essai thérapeutique en l'utilisant seule ou associée aux radiations ionisantes ou à d'autres produits carcino-lytiques afin d'essayer de déterminer son utilité dans l'arsenal actuel de la thérapeutique anti-cancéreuse.

Ils ont traité uniquement les tumeurs solides comportant les types suivants :

- tumeurs de la sphère O.R.L. (langue amygdale, oro-pharynx, larynx, hypopharynx) : 18 cas;

- tumeurs digestives (oesophage, estomac, colon, rectum et métastases d'origine digestive : 58 cas;

- tumeurs du sein : 56 cas;

- réticulosarcome et lymphosarcome ganglionnaires : 30 cas;

- tumeurs diverses :

- . épithélioma du poulmon : 4 cas;

- . épithélioma du col utérin : 1 cas;

- . tumeur du testicule, de la vessie : 2 cas;

- . sarcomes divers (fibro, myxo, rhabdo et thymo-sarcomes) : 11 cas;

- . melanome : 2 cas.

POSOLOGIE :

La dose totale administrée a été de 0,5 à 1 mg par Kilogramme de poids corporel répartie de façon assez variable dans le temps : soit 2 injections de produit par semaine, soit une injection de produit par semaine en 4 à 5 semaines de traitement.

Dans tous les cas la technique d'administration a été la voie intraveineuse avec perfusion pour éviter les risques de nécrose cutanée.

RESULTATS :

Dans leurs résultats les auteurs soulignent que la Mitomycine C, par sa maniabilité et sa toxicité sanguine contrôlable, par son efficacité certaine, mérite une place de choix dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux actuel.

Les résultats sont encourageants.

- Les résultats objectifs se chiffrent comme suit :

- amélioration objective moyenne (+) : 60 cas;
- amélioration objective bonne (+ +) : 33 cas;
- amélioration objective très bonne (+ + +) : 10 cas,

soit 103 cas où ils ont obtenu une amélioration objective, soit 56,7 %.

- Les échecs se répartissent comme suit : (43,3 %)

- complets : 26 cas;
- améliorations subjectives seules : 51 cas;

Ce travail nous montre que plus de la moitié des cas ont eu une amélioration objective certaine, c'est à dire, que non seulement les malades ont été améliorés sur le plan subjectif (disparition des douleurs, amélioration de l'état général), mais qu'ils ont présenté un arrêt plus ou moins long de la prolifération tumorale qui a permis d'objectiver l'effet de la chimiothérapie.

TOLERANCE :

La Mitomycine C est un produit bien toléré sur le plan général : les auteurs n'ont noté ni nausées, ni vomissements, ni modifications des tests biologiques hépatiques ou autres, simplement une asthénie sévère dans 11 % des cas.

Sa toxicité est surtout sanguine à prédominance sur les leucocytes et les plaquettes : cette toxicité est importante puisque 57 % des malades présentent une ou plusieurs leucopénies sévères en cours, en fin ou après le traitement, associées à des thrombopénies.

Les thrombopénies isolées sont plus rares (7 %) et sont toujours terminales.

L'adjonction, soit de radiations, soit d'autre chimiothérapie augmente de façon considérable cette toxicité dans sa rapidité d'apparition mais pas dans sa gravité.

Cependant, cette toxicité sanguine, bien que sévère, est facilement combattue puisque un seul malade a présenté une aplasie irréversible et que la grande majorité des leucopénies ont pu être récupérées en une à deux semaines.

Enfin la Mitomycine C présente une toxicité locale nette, et le moindre incident dans la ponction veineuse entraîne une escarre cutanée sévère.

2) L'essai de traitement par la Mitomycine C réalisé par A. CATTAN coll. a porté sur 70 malades.

Parmi ces malades, 27 étaient atteints de cancer oto-rhino-laryngologique .

- 6 de cancer du sein,
- 8 de cancer de l'ovaire,
- 1 de cancer du col de l'utérus,
- 2 de l'oesophage et du cardia,
- 2 de cancer de l'estomac,
- 2 du colon,
- 2 du rectum,
- 2 du pancréas,
- 1 cancer des voies biliaires,
- 1 carcinose péritonéale,
- 1 masse pelvienne extra sigmoïdienne,
- 1 cancer vésical,
- 10 cancers bronchiques
- 2 compressions médiastinales avec images pulmonaires néoplasiques,
- 1 sarcome du tibia,
- 1 cancer du pavillon de l'oreille.

- L'âge des malades soumis à l'essai varia de 35 à 81 ans avec une médiane de 64 ans. 49 étaient des hommes, 21 étaient des femmes.

- Tous les malades étaient porteurs de cancers évolués et au-dessus des ressources des traitements classiques (chirurgie, radiothérapie), 35 d'entre eux étaient déjà porteurs de métastases.

Modalité d'administration

- Chez 51 patients, l'administration fut uniquement intra-veineuse, le produit dilué extemporanément était injecté dans la tubulure d'une perfusion de sérum physiologique.

- 3 reçurent de la Mitomycine C par voie intra-péritonéale.

- 6 autres patients reçurent à la fois une administration par voie intra-veineuse et par voie intra-péritonéale, intra pleurale ou intra-artérielle.

Le rythme des injections fut variable au cours de l'essai, d'abord tous les jours, puis 2 fois par semaine, puis une fois par semaine, puis tous les 15 jours, associé ou non à l'hyposulfite de sodium considéré comme l'antidote de la Mitomycine C.

La dose par injection varia de 2 à 50 mg; la dose totale de 8 à 174 mg avec une médiane de 60 mg.

La durée du traitement fut de 5 à 155 jours, avec une médiane de 27 jours.

RESULTATS

Pour apprécier les résultats, les auteurs ont adopté la classification suivante en quatre groupes :

- régression objective supérieure à 50 %,
- régression objective inférieure à 50 %,
- amélioration subjective seule,
- absence de régression ou aggravation.

Les résultats globaux se chiffrent comme suit :

- 10 régressions objectives supérieures à 50 %
- 6 régressions objectives inférieures à 50 %
- 7 améliorations subjectives
- enfin 47 fois l'efficacité du traitement fut nulle.

- Selon ces auteurs, les meilleurs résultats furent observés dans le cancer de l'ovaire (4 régressions supérieures à 50 % sur 5 malades traités); dans les cancers de la sphère O.R.L. où furent observés 25 % de bons résultats . En revanche la Mitomycine C donna des résultats peu satisfaisants dans le cancer bronchique : une seule régression objective fut observée chez 10 patients.

Quant aux autres localisations, le petit nombre de malades ne permet pas de conclure à l'efficacité du produit.

- En fonction de l'histologie, la régression a été observée aussi bien dans les épithéliomas malpighiens que dans les épithéliomas glandulaires (respectivement 8 fois sur 38, et 7 fois sur 25).

- La dose totale administrée ne semble pas avoir eu d'influence sur le nombre de régressions obtenues : avec une dose totale inférieure à 40 mg en effet, il fut observé un nombre de régressions sensiblement égal à celui obtenu avec des doses plus importantes.

- Les modalités d'administration ne semblent guère avoir influencé la qualité des résultats : mais préférence semble pouvoir être donnée à l'administration intermittente.

TOXICITE

- La toxicité hématologique fut de loin la plus fréquente; elle entraîna 6 fois une anémie, 35 fois une leucopénie, 29 fois une thrombocytopénie.

Les auteurs soulignent que cette toxicité hématologique apparut au cours de la cure, et souvent de façon retardée après l'arrêt du traitement et persista une à trois semaines.

- Parmi les autres symptômes, l'altération de l'état général avec un amaigrissement parfois supérieur à 5 kilogrammes fut observée 24 fois; des clochers fébriles au décours d'une injection 7 fois; d'autres signes de toxicité 11 fois; parmi ceux-ci, il faut noter la fréquence de nécrose tumorale pouvant entraîner soit des hémorragies, soit une ulcération, soit une fistule.

- La toxicité hématologique paraît beaucoup moins fréquente par l'administration du produit en séries de 5 jours, à la dose de 4 à 6 mg/jour avec interruption de 15 jours, tactique que ces auteurs ont tendance à utiliser actuellement.

Ainsi ces auteurs rapportent leur expérience du traitement par la Mitomycine C de cancers en phase avancée.

Ils ont obtenu des améliorations notables dans les cancers de l'ovaire et les cancers de la sphère O.R.L.

Le tableau suivant nous résume les localisations tumorales traitées, la posologie appliquée la durée du traitement et les résultats obtenus.

Traitement des cancers en phase avancée par la Mitomycine C

Auteurs	A. CATTAN, B. KALIS, C. POURNY, N. TOURNEUX.
Nombre de cas	70
Localisations	. Tumeurs de la sphère O.R.L. 28 . cancers du sein 6 . cancers de l'ovaire 8 . cancer du col utérin 1 . cancer de la vessie 1 . tumeurs digestives (oesophage -estomac - colon-rectum-pancréas-voies biliaires) 11 . cancers bronchiques 12 . sarcome du tibia 1 . masse pelvienne extra sigmoïdienne 1 . carcinose péritonéale 1
Posologie Durée	Dose totale administrée : 8 à 174 mg (60 mg) durée du traitement : 5 à 155 jours (27 jours)
Résultats	- 14,3 % de régressions objectives supérieures à 50% - 8,5 % de régressions objectives inférieures à 50% - 10 % d'améliorations subjectives. - 67,2 % d'échecs totaux.
Incidents et Accidents	- Toxicité hématologique . anémie : 6 cas; . leucopénie : 35 cas; . thrombopénie : 29 cas. - Incidents généraux . altération de l'état général : 24 . clochers fébriles au décours d'une injection : 7

3) J.P. GUILLOU dans une thèse de 1969 (Pr DENOIX) étudie la Mitomycine C dans le traitement des tumeurs solides sur une série de 66 malades.

Les 66 malades se répartissent en :

- 44 hommes,
- 12 femmes

dont l'âge varie de 29 à 78 ans.

La grande majorité de ces malades étaient des cas désespérés au-dessus de toute ressource thérapeutique classique.

- Les tumeurs solides comportaient les types suivants :

- tumeurs de la sphère O.R.L. (joue-langue, plancher buccal, massif facial, amygdale - pharynx, sinus piriforme - larynx) : 28;

- tumeurs bronchiques : 4 ;
- tumeurs digestives : 19 ;
- tumeurs du sein : 4 ;
- tumeurs de l'utérus : 4 ;
- tumeurs du rein : 1 ;
- tumeurs de la vessie : 2 ;
- tumeurs du testicule - verge : 3 ;
- tumeurs de la peau : 2 .

POSOLOGIE

Les malades ont été groupés en cinq grandes catégories selon le mode d'administration.

- doses faibles quotidiennes : 20 malades ont reçu 2 mg/jour en perfusion I.V. lente tous les jours.

- doses tri-hebdomadaires : 7 malades ont reçu 4 à 6 mg/jour en perfusion I.V. tous les 3 jours,

- doses hebdomadaires : 3 malades ont reçu 20 mg/jour en perfusion I.V. une fois par semaine,
- doses mensuelles : 10 malades ont reçu 50 mg/jour une fois par mois avec ou sans hyposulfite de Na.
- Doses fortes quotidiennes : 20 malades ont reçu 10 à 12 mg/jour en deux I.V. chaque jour pendant 4 ou 5 jours.

RESULTATS

Les auteurs ont enregistré un effet objectif sur le volume de la tumeur dans 21 cas et une amélioration subjective dans 27 cas. Ils ont souligné l'intérêt de la Mitomycine C dans certaines localisations tumorales.

Ce produit a permis d'obtenir des résultats inespérés surtout dans les épithéliomas épidermoïdes - du plancher buccal

- de la base de la langue, ainsi que sur les adénopathies cervicales des carcinomes de la sphère O.R.L.,

- et dans les épithéliomas digestifs en particulier, gastriques, ils lui associent du 5 Fluoro-Uracile.

Les auteurs soulignent également l'intérêt de deux associations :

- Mitomycine C + 5 Fluoro-Uracile dans les adénocarcinomes gastriques.
- Mitomycine + Radiothérapie dans les cancers O.R.L.; mais il faut surveiller avec encore plus d'attention la numération sanguine.

TOXICITE

La Mitomycine C a principalement une toxicité hématologique.

- Une thrombopénie a été retrouvée dans 19 cas;
- la leucopénie est plus fréquente : 25 cas;
- il est difficile de juger l'action de la Mitomycine C sur l'érythropoïrèse car les malades étaient très souvent anémiques au départ ou saignaient au cours du traitement du fait de leur maladie.

- Les autres incidents provoqués par la Mitomycine C sont d'ordre secondaire.

- Chez 5 des malades, les auteurs ont constaté des troubles digestifs (nausées - vomissements - diarrhée).

- 3 malades ont présenté des hémorragies foudroyantes (dont 2 ruptures de carotide) en cours de traitement. Il s'agissait de malades porteurs de cancers O.R.L. chez lesquels on pouvait s'attendre à de tels accidents en raison de chirurgie ou de radiations antérieures.

La Mitomycine C a donc tendance à provoquer des dépressions médullaires. Il semble exister une certaine sensibilité individuelle, car les incidents sanguins surviennent de façon imprévisible, à des doses variables.

Nous résumons dans le tableau suivant les différentes localisations tumorales traitées et les résultats obtenus.

Contribution à l'étude de la chimiothérapie des tumeurs solides.
(à propos de 66 cas traités par la Mitomycine C)

Auteurs	J.P. GUILLOU - Thèse Paris 1969 (Pr. DENOIX)																		
Nombre de cas	66																		
<u>Localisations</u>	<table><tr><td>- Tumeurs de la sphère O.R.L.</td><td>27</td></tr><tr><td>- tumeurs des bronches</td><td>4</td></tr><tr><td>- tumeurs digestives (oesophage,estomac,rectum)</td><td>19</td></tr><tr><td>- tumeurs du sein</td><td>4</td></tr><tr><td>- tumeurs de l'utérus</td><td>4</td></tr><tr><td>- tumeurs du rein</td><td>1</td></tr><tr><td>- tumeurs de la vessie</td><td>2</td></tr><tr><td>- tumeurs du testicule,de la verge</td><td>3</td></tr><tr><td>- tumeurs de la peau</td><td>2</td></tr></table>	- Tumeurs de la sphère O.R.L.	27	- tumeurs des bronches	4	- tumeurs digestives (oesophage,estomac,rectum)	19	- tumeurs du sein	4	- tumeurs de l'utérus	4	- tumeurs du rein	1	- tumeurs de la vessie	2	- tumeurs du testicule,de la verge	3	- tumeurs de la peau	2
- Tumeurs de la sphère O.R.L.	27																		
- tumeurs des bronches	4																		
- tumeurs digestives (oesophage,estomac,rectum)	19																		
- tumeurs du sein	4																		
- tumeurs de l'utérus	4																		
- tumeurs du rein	1																		
- tumeurs de la vessie	2																		
- tumeurs du testicule,de la verge	3																		
- tumeurs de la peau	2																		
<u>Posologie</u> <u>durée</u>	<table><tr><td>- Dose totale administrée :</td><td>40 à 180 mg.</td></tr><tr><td>- Durée du traitement :</td><td>30 à 365 jours.</td></tr></table>	- Dose totale administrée :	40 à 180 mg.	- Durée du traitement :	30 à 365 jours.														
- Dose totale administrée :	40 à 180 mg.																		
- Durée du traitement :	30 à 365 jours.																		
<u>Résultats</u>	<table><tr><td>- Amélioration objective :</td><td>21 cas</td></tr><tr><td>- Amélioration subjective :</td><td>27 cas</td></tr><tr><td>- Echec total :</td><td>18 cas</td></tr></table>	- Amélioration objective :	21 cas	- Amélioration subjective :	27 cas	- Echec total :	18 cas												
- Amélioration objective :	21 cas																		
- Amélioration subjective :	27 cas																		
- Echec total :	18 cas																		
<u>Toxicité</u>	<table><tr><td>- Toxicité hématologique</td><td></td></tr><tr><td> . leucopénie :</td><td>25 cas</td></tr><tr><td> . thrombopénie:</td><td>19 cas</td></tr><tr><td>- Accidents digestifs (nausées,vomissements,diarrhée):</td><td>5</td></tr><tr><td>- Hémorragies :</td><td>3 cas.</td></tr></table>	- Toxicité hématologique		. leucopénie :	25 cas	. thrombopénie:	19 cas	- Accidents digestifs (nausées,vomissements,diarrhée):	5	- Hémorragies :	3 cas.								
- Toxicité hématologique																			
. leucopénie :	25 cas																		
. thrombopénie:	19 cas																		
- Accidents digestifs (nausées,vomissements,diarrhée):	5																		
- Hémorragies :	3 cas.																		

4) Une communication du Pr. G. BRULE lors du symposium sur la Mitomycine C comporte 50 observations de tumeurs digestives.

Tous les malades soumis à l'essai étaient une indication à la chimiothérapie seule, à l'exception de 5 pour lesquels la cure a encadré une exérèse chirurgicale.

Huit malades ont reçu la Mitomycine en association avec une autre chimiothérapie, en particulier le 5 Fluoro-Uracile.

Les malades se répartissent comme suit :

- cancer de l'estomac : 28 cas,
- carcinose péritonéale d'origine digestive : 2,
- pancréas : 3,
- foie et annexes : 3,
- colon : 3,
- rectum : 11.

POSOLOGIE - Mode d'administration

Différentes posologies ont été données selon un rythme quotidien bi-hebdomadaire, tri-hebdomadaire, bi-mensuel, mensuel.

- 7 malades ont reçu 2 mg/jour en association avec le 5 F V jusqu'à toxicité.

- 17 malades ont reçu 4 à 6 mg tous les 7 jours en association avec le 5 F U.

- 12 malades ont reçu 8 à 10 mg tous les 7 jours.

- 10 malades ont reçu 12 à 20 mg tous les 7, 14, 21 jours.

- 4 malades ont reçu 40 à 50 mg tous les 30 jours.

La Mitomycine C a été donnée 3 fois dans des adénocarcinomes du rectum soit en lavement, soit en irrigation locale.

De même que les différentes posologies, les doses totales ont été variables. Elles ont varié de 10 à 192 mg avec une dose moyenne de 74 mg.

RESULTATS

- Les résultats objectifs ont été classés en :
 - régression incomplète,
 - échecs non totaux,
 - échecs totaux.
 - Résultats objectifs globaux sur 47 malades évaluables :
 - 10 régressions incomplètes,
 - 6 échecs non totaux,
 - 31 échecs totaux.
 - Résultats subjectifs :
- Définition : +:disparition des douleurs,
 + +:malade rentre chez lui et semi-ambulatoire,
 + + +:reprise totale de l'activité.
- 23 " succès " sur 47 cas évaluables.

TOXICITE

- Hématologique

Ce sont les principales manifestations d'intolérance; elles intéressent surtout les globules blancs et les plaquettes. Elles sont variables selon la posologie, le mode et le rythme d'administration.

Les auteurs ont noté :

- 8 leupénies dont 4 sévères,
- 11 thrombopénies, dont 4 sévères avec une survie de purpura thrombopénique et d'hématémèses mortelles.

- Digestive

Peu importante : 2 diarrhées : 2 fois; vomissements : 1 fois.

- Locale

3 escarres sont signalées au point d'injection du produit.

- Autre

2 alopecies,

1 prurit assez intense pour entraîner l'arrêt de la cure,

1 poussée hypertensive.

Après cette communication, les auteurs retiennent deux faits positifs :

- l'efficacité de la Mitomycine C dans les cancers du tractus digestif (estomac et rectum principalement),
- la fréquence des thrombopénies chez les malades porteurs de tumeurs solides.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus et les différentes localisations.

Traitement des tumeurs digestives par la Mitomycine C

Auteurs	G. BRULE - S. HANE												
Nombre de cas	5 0												
<u>Localisations</u>	<table><tr><td>- Tumeurs de l'estomac</td><td>28</td></tr><tr><td>- carcinose péritonéale d'origine digestive</td><td>2</td></tr><tr><td>- pancréas</td><td>3</td></tr><tr><td>- foie et annexes</td><td>3</td></tr><tr><td>- colon</td><td>3</td></tr><tr><td>- rectum</td><td>11</td></tr></table>	- Tumeurs de l'estomac	28	- carcinose péritonéale d'origine digestive	2	- pancréas	3	- foie et annexes	3	- colon	3	- rectum	11
- Tumeurs de l'estomac	28												
- carcinose péritonéale d'origine digestive	2												
- pancréas	3												
- foie et annexes	3												
- colon	3												
- rectum	11												
<u>Posologie</u>	Dose totale administrée : 10 à 192 mg (74 mg) Durée du traitement : 1 mois à 8 mois.												
<u>Résultats</u>	<table><tr><td>- Régression incomplète : 10</td><td rowspan="3">} sur 47 cas évaluables</td></tr><tr><td>- échec non total : 6</td></tr><tr><td>- échec total : 31</td></tr></table> - 23 améliorations subjectives.	- Régression incomplète : 10	} sur 47 cas évaluables	- échec non total : 6	- échec total : 31								
- Régression incomplète : 10	} sur 47 cas évaluables												
- échec non total : 6													
- échec total : 31													
<u>Toxicité</u>	<table><tr><td>- Hématologique :</td></tr><tr><td> . leucopénie : 8</td></tr><tr><td> . thrombopénie : 11</td></tr><tr><td>- Digestive :</td></tr><tr><td> . diarrhée-vomissements : 3</td></tr><tr><td>- Locale :</td></tr><tr><td> - 3 escarres au point d'injection du produit</td></tr><tr><td>- Autre :</td></tr><tr><td> - 2 alopecies</td></tr><tr><td> - 1 prurit</td></tr><tr><td> - 1 poussée hypertensive.</td></tr></table>	- Hématologique :	. leucopénie : 8	. thrombopénie : 11	- Digestive :	. diarrhée-vomissements : 3	- Locale :	- 3 escarres au point d'injection du produit	- Autre :	- 2 alopecies	- 1 prurit	- 1 poussée hypertensive.	
- Hématologique :													
. leucopénie : 8													
. thrombopénie : 11													
- Digestive :													
. diarrhée-vomissements : 3													
- Locale :													
- 3 escarres au point d'injection du produit													
- Autre :													
- 2 alopecies													
- 1 prurit													
- 1 poussée hypertensive.													

Au total, nous résumons les principaux travaux relatifs à l'emploi de la Mitomycine C en indiquant dans les tableaux suivants la répartition des malades traités en fonction des localisations tumorales ainsi que les résultats obtenus.

La Mitomycine C dans le traitement
des tumeurs solides

J. GARY-BOBO	: 180
A. CATTAN	: 70
J. P. GUILLOU	: 66
G. BRULE	: 50

L o c a l i s a t i o n s

1/ Tumeurs de la sphère O.R.L.	73
2/ Tumeurs du sein	66
3/ Tumeurs digestives	141
4/ Tumeurs bronchiques	20
5/ Tumeurs de l'appareil génito-urinaire	20
6/ Tumeurs de la peau	4
7/ Sarcomes divers	42

La Mitomycine C dans le traitement
des tumeurs malignes
solides

Action globale sur 366 observations colligées

Nombre de cas	3 6 6
Localisations	Tumeurs de la sphère O.R.L. tumeurs du sein, tumeurs digestives, tumeurs bronchiques, tumeurs de l'appareil génito-urinaire, tumeurs de la peau, sarcomes divers.
Résultats	R.O. 100 soit 27, 30 %
	A.S. 124 soit 33, 80 %
	E.T. 142 soit 38, 90 %

R.O. : Régression objective

A.S. : Amélioration subjective

E.T. : Echec total.

II/ LES INDICATIONS DE LA MITOMYCINE C

Au contraire de ce qui se passe pour le traitement des hémopathies, les traitements chimiques sont loin d'être une arme absolue dans la thérapeutique des épithéliomas et des sarcomes.

A de rares exceptions près, ils ne peuvent être envisagés que comme traitement d'appoint, survenant après la chirurgie et les radiations.

Le problème est donc de savoir quels sont les malades à soumettre à un traitement dit " médical " et à quel moment de l'évolution de leur cancer. Cette décision est fonction d'un certain nombre de facteurs :

- le diagnostic histologique et l'extension tumorale,
- l'état général du malade et le pronostic,
- les thérapeutiques antérieures et leurs chances d'être efficaces,

- l'existence de produits actifs contre ce type de tumeurs.

Une fois la décision de traitement prise, celle-ci peut avoir un triple but :

- . tenter de guérir le malade par le traitement chimique,
- . renforcer l'action d'une autre thérapeutique, en particulier les radiations,
- . empêcher l'apparition d'éventuelles complications.

En fait, les traitements " médicaux " des tumeurs solides sont entrepris dans le cas où la chirurgie et les radiations sont dépassées par l'évolution de la maladie.

Dans ces conditions, on ne peut, sauf exceptions rarissimes, attendre de ces thérapeutiques une guérison définitive du malade, mais on est en droit d'espérer une régression des lésions, une amélioration de l'état général, une prolongation de la survie.

Les indications de la Mitomycine C que nous allons donner ne résultent d'aucun motif physiologique ou pharmacologique, mais des seules connaissances des effets observés empiriquement du produit sur les divers cancers.

La Mitomycine C a été utilisée au JAPON dans de nombreuses affections malignes. En FRANCE, les résultats des expérimentations cliniques ont été rapportés lors d'un Symposium qui a eu lieu à PARIS en 1970.

1) Tumeurs de la sphère O.R.L. : du plancher buccal, de la langue mobile, de la base de la langue, du massif facial, du voile palatin, des amygdales, de l'épiglotte, du pharynx, du sinus piriforme, de la trachée.

La Mitomycine C est un produit actif en ce qui concerne les cancers de la sphère O.R.L.

Le choix des malades soumis à l'essai (tous atteints de cancers très évolués) explique la pauvreté des résultats observés quant à leur importance. Il est vraisemblable que l'administration de Mitomycine C à des sujets neufs, n'ayant pas eu de radiothérapie, serait infiniment plus efficace. Mais dans l'état actuel de nos connaissances, elle ne saurait être recommandée.

2) Tumeurs broncho-pulmonaires primitives : il semble que la Mitomycine C soit active sur les tumeurs de souche épidermoïde dans un pourcentage de 30 % des cas.

3) Tumeurs du sein : 42 malades ont reçu un traitement par la Mitomycine C (il s'agissait dans l'immense majorité des cas d'épithéliomas). Dans la moitié des cas, un résultat objectif a été constaté.

4) Tumeurs digestives : oesophage, estomac, colon, rectum, pancréas. La Mitomycine C et le 5 F. V. sont les seules substances chimiques actuellement utilisées en pratique courante qui présentent une certaine efficacité, variable d'ailleurs selon la localisation de la tumeur primitive.

5) Cancers gynécologiques : Les meilleurs résultats semblent avoir été obtenus par des cures courtes, avec une injection quotidienne de 4 à 6 mg de Mitomycine C, pendant 5 jours; ces cures pouvant être répétées à inter-

valles de 20 jours. Les tumeurs ovariennes semblent plus sensibles à la thérapeutique que les tumeurs de l'utérus.

6) Réticulo-sarcomes et lymphosarcomes ganglionnaires : Dans ce domaine, l'action de la Mitomycine C s'est avérée efficace, puisque sur 28 cas traités, chez 10 malades les résultats ont été bons, enfin, dans un cas, excellents.

L'association à la cobaltothérapie paraît souhaitable, tandis que l'association à une autre chimiothérapie n'a apporté que peu d'amélioration.

7) Leucose myeloïde chronique : l'efficacité thérapeutique s'est manifestée chez plus de 60 % des malades, mais près de 45 % de ceux-ci ont rechuté ou présenté une acutisation.

Les remissions ont duré 4 mois environ.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une injection hebdomadaire ou tous les 15 ou 21 jours jusqu'à remissions clinique et hématologique.

En conclusion, la chimiothérapie par la Mitomycine C a été employée dans un but uniquement palliatif sans visée curative.

Il ne s'agit donc pas ici d'exprimer un pourcentage de guérison, mais d'effets obtenus chez des malades porteurs de tumeurs très avancées, et au delà de toutes les thérapeutiques habituelles.

Chapitre IV

NOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE

1/ Matériel d'étude et méthodes

2/ Analyse de nos observations

3/ Résultats et commentaires.

En pratique oncérologique, la chimiothérapie occupe une place dont l'importance tend à devenir de plus en plus considérable.

La constatation de ses effets favorables et la codification de plus en plus précise des règles de sa prescription ont élargi son domaine d'application.

Après les trois chapitres de notre thèse relatifs :

1) au rappel des principes de la chimiothérapie,

2) à l'étude pharmacologique de la Mitomycine C.

3) Au rappel des principaux travaux de référence ayant trait à l'emploi de la Mitomycine C, nous consacrons le 4ème chapitre à l'étude de l'expérience du Centre Algérien de Lutte contre le Cancer, que se propose de rapporter notre travail.

Le chapitre comportera 3 sections ayant trait respectivement à

- 1) notre matériel d'étude et aux protocoles thérapeutiques,
- 2) l'analyse de nos observations,
- 3) aux commentaires suggérés par cette étude analytique.

I/ MATERIEL D'ETUDE ET METHODES

1/ MATERIEL D'ETUDE

Ont été inclus dans cet essai, tous les malades

- a) porteurs d'hémopathies malignes,
- b) porteurs de tumeurs solides confirmées histologiquement,
- c) inopérables ou explorés chirurgicalement et non opérés, ou encore présentant une récurrence après intervention. Cette récurrence pouvait être soit locale, soit générale;
- d) pouvant supporter, à priori, au moins deux semaines de traitement.

Ainsi qu'il en résulte des critères précédents, ont été exclus, en particulier :

- a) les malades présentant une lésion non affirmée par une biopsie ou par l'examen de la pièce opératoire d'une intervention antérieure;
- b) les malades dont l'état hématologique était insuffisant : anémie : 2.500.000 globules rouges, leucopénie inférieure à 3000 globules blancs, hypoplaquetose inférieure à 100.000,
- c) ont été écartés également les malades atteints de maladie de Hodgkin.

Nous avons retenu pour cette étude les dossiers des malades suivis dans le service de Médecine du Centre Pierre et Marie CURIE entre fin 1971 et fin 1973.

Nos 50 malades se répartissent en :

- 43 hommes,
- 7 femmes

dont l'âge varie de 23 ans à 71 ans, l'âge médian étant de 55 ans.

La grande majorité de ces malades étaient des cas désespérés au dessus de toute ressource thérapeutique classique.

Les localisations tumorales primitives étaient les suivantes :

- 35 étaient porteurs d'une lésion cancéreuse siégeant au niveau de l'appareil digestif,

- + 4 cancers de l'oesophage
- + 20 cancers de l'estomac
- + 2 cancers du caecum
- + 9 cancers recto-sigmoïdiens.

- 3 étaient porteurs d'un cancer génito-urinaire,

- + 2 cancers de l'ovaire
- + 1 cancer du rein.

- 2 cancers de la sphère O.R.L.

- 3 cancers broncho-pulmonaires

- enfin 7 hémopathies malignes

- + 3 leucémies myéloïdes chroniques
- + 4 sarcomes ganglionnaires

Tous ces malades étaient au début de leur traitement par la Mitomycine C, porteurs de cancers très évolués.

33 sur les 43 patients atteints de tumeurs solides étaient déjà porteurs de métastases.

2/ LE PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

a) La Mitomycine C

- Chez 12 de nos 50 malades, la Mitomycine C a été utilisée seule, la dose totale varia de 60 mg à 210 mg avec une médiane de 120 mg.

La dose par injection varia de 2 à 10 mg. Le rythme des injections fut variable au cours de l'essai; en moyenne une injection quotidienne pendant 3 à 5 jours en cures discontinues.

- Dans tous les cas la technique d'administration a été la voie intra-veineuse avec perfusion pour éviter les risques de nécrose cutanée.

b) Les associations thérapeutiques

Dans le cadre de ces associations, 2 sortes de produits ont été essayés :

- antimétabolites : 5 Fluoro-Uracile,
- poisons du fuseau : oncovin - velbé,
- agents alkylants : Endoxan.

Un certain nombre d'associations ont été retenus en fonction des localisations tumorales et de l'activité supposée plus ou moins grande de certains produits. Ainsi on a utilisé plus volontiers l'association Mitomycine C - 5 F.U. dans les lésions digestives, l'association Endoxan-Velbé-Mitomycine dans les sarcomes ganglionnaires.

Nous avons utilisé également, selon les données récentes sur la cinétique cellulaire, l'oncovin, comme synchroniseur.

- Les critères de surveillance du traitement étaient ceux inhérents à toute chimiothérapie.

- Sur le plan clinique, étaient surveillées les selles (recherche d'une diarrhée ou accentuation d'une diarrhée), la peau (purpura, réaction urticarienne), la muqueuse buccale (stomatite), les urines (cystite).

- Sur le plan hématologique, il était demandé de faire une numération globulaire avec formule leucocytaire et une numération plaquettaire par semaine.

- Sur le plan biologique, l'état des fonctions rénales et hépatiques était surveillé.

II/ ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

A/ Les tumeurs solides

B/ les hémopathies malignes

A/ LES TUMEURS SOLIDES

- Cancers digestifs
- Cancers génito-urinaires
- Cancers de la sphère O.R.L.
- Cancers bronchiques

Les cancers digestifs forment la plus grande partie de notre essai thérapeutique, et c'est chez eux que nous avons obtenu les résultats les plus manifestes.

Nous allons donc les étudier en divisant leur étude en quatre chapitres en fonction des localisations tumorales primitives.

- Les cancers de l'oesophage
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers recto-sigmoïdiens
- Les cancers du caecum.

Cancers de l'oesophage

Nous avons essayé la chimiothérapie par la Mitomycine C chez quatre malades qui présentaient une localisation oesophagienne à un stade avancé.

Observation n° 1

Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme de 61 ans, hospitalisé en juin 1973 pour une dysphagie pratiquement totale. Un transit oesophagien et une oesophagoscopie ont alors été réalisés et ont révélé l'existence d'une énorme masse végétante du tiers supérieur de l'oesophage.

L'examen histologique nous a confirmé qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde différencié. La recherche de métastases hépatique ou pulmonaire était négative.

Ce malade a reçu comme unique traitement des perfusions tri-hebdomadaires de 10 mg/jour de Mitomycine C jusqu'à un total de 90 mg. Ce traitement fut bien supporté tant sur le plan général que sur le plan hématologique, et on devait constater une amélioration objective passagère. En effet un nouveau bilan oesophagoscopique et radiographique fait 3 mois après le début du traitement a montré une régression de la masse végétante.

Ce malade a été perdu de vue pendant 2 mois.

Il est revenu dans le service fin novembre 1973, présentant à nouveau une dysphagie complète et un très mauvais état général.

Le traitement par la Mitomycine C ne put être poursuivi en raison d'une anémie prolongée.

Observation n° 2

L'autre malade était une femme de 45 ans hospitalisée en janvier 1974 pour une dysphagie pratiquement totale.

Des explorations digestives ont été réalisées et ont révélé l'existence d'une tumeur infiltrante entraînant une sténose presque totale de la lumière oesophagienne.

L'examen histologique nous a confirmé qu'il s'agissait d'un épithélioma pavimenteux. Il n'existait aucune métastase décelable.

Deux séries de 10 mg/jour de Mitomycine C pendant 3 jours ont alors été faites sans autre traitement associé.

On n'a noté aucune amélioration locale, et on a assisté à une détérioration rapide de l'état général (amaigrissement de 3 kgs).

La malade devait décéder 20 jours après l'arrêt du traitement.

Observation n° 3

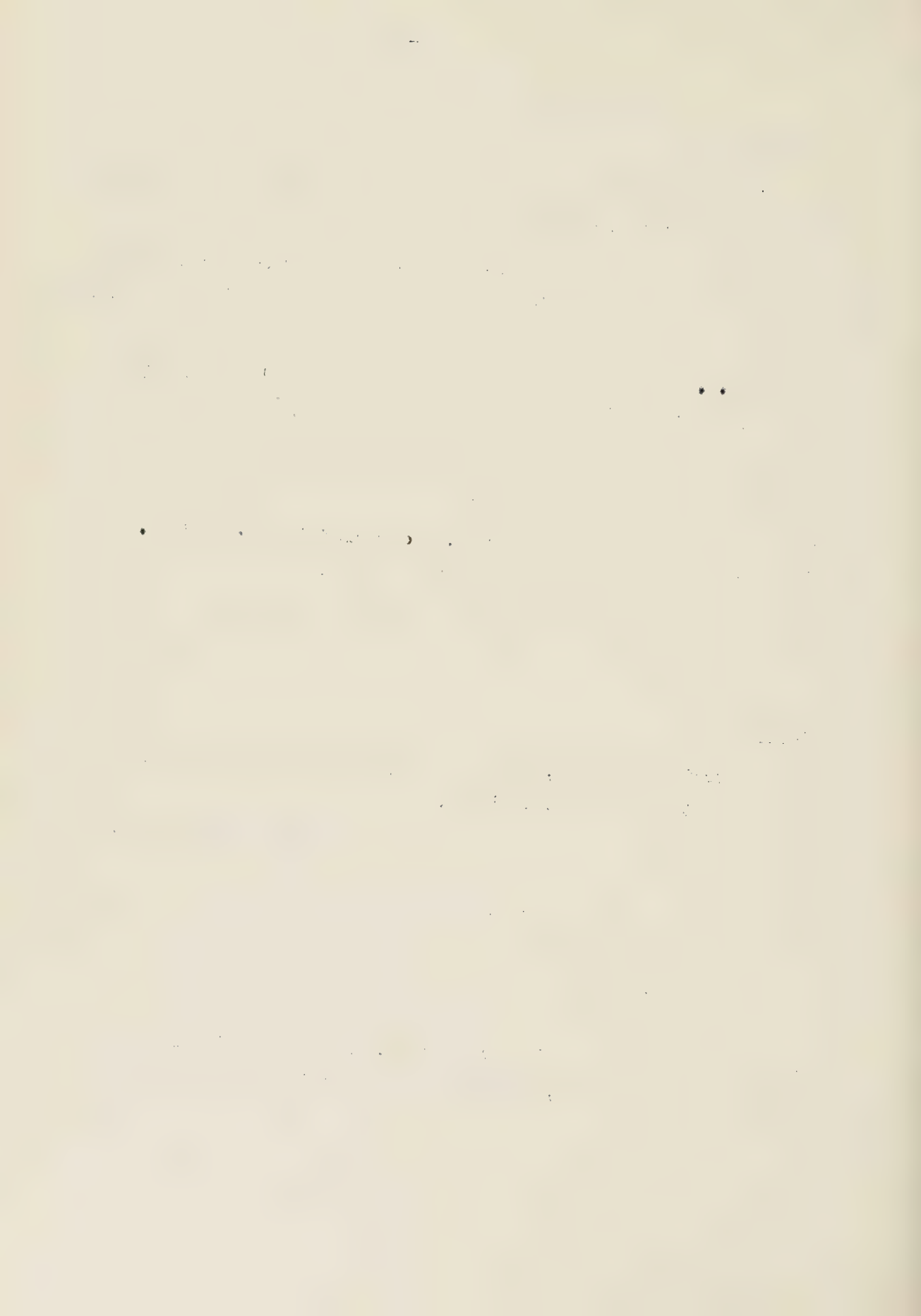
La troisième malade, âgée de 66 ans, fut hospitalisée en février 1973 pour dysphagie totale, au C.H.U. d'ORAN.

L'examen histologique avait mis en évidence un épithélioma pavimenteux stratifié.

Cette malade avait reçu une chimiothérapie comprenant :

- Methotrexate
- Endoxan
- Velbé,

qui a provoqué une amélioration transitoire. Elle est hospitalisée dans notre service fin juin 1973, présentant une dysphagie complète et un très mauvais état général.



Le bilan digestif pratiqué affirme la reprise évolutive du processus sous forme d'une énorme masse lacunaire obstruant la lumière oesophagienne.

D'autre part, il existait une extension à la trachée.

Une série de Mitomycine C, à raison de 10 mg/jour en perfusion intra-veineuse pendant 5 jours, est faite.

Sur le plant lésionnel, la chimiothérapie n'a amené aucune amélioration et n'a pas réussi à stopper l'évolution qui a rapidement entraîné le décès.

Observation n° 4

Le dernier malade, âgé de 58 ans fut hospitalisé en juin 1972, pendant 3 mois, pour syndrome douloureux épigastrique atypique et dysphagie basse.

Le transit gastro-duodénal pratiqué, montra une image sténosante au niveau du tiers inférieur de l'oesophage.

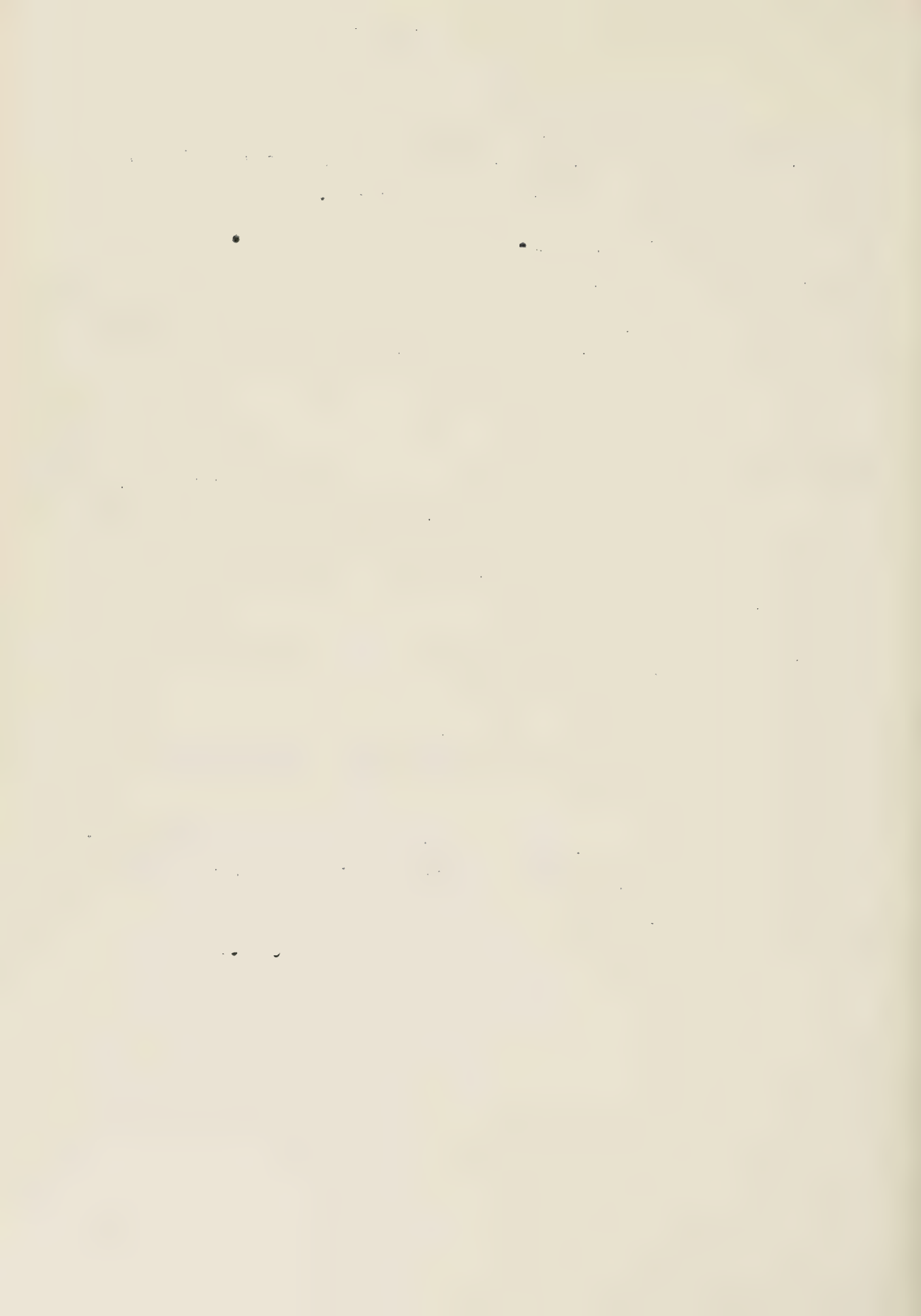
L'oesophagoscopie confirme cette lésion, et l'examen histologique révèle l'existence d'un épithélioma différencié.

Il n'existe aucune métastase décelable.

Le malade a reçu 60 mg de Mitomycine C associée au 5 Fluoro-Uracile (4 grammes) en 2 séries de 5 jours.

Au bout de ces deux cures, on ne note aucun effet objectif sur la lésion. Sur le plan subjectif, les signes fonctionnels s'aggravent, l'état général décline rapidement.

Le malade quitte le service dans un état précaire.



Observations	Age Sexe	Localisation primitive	Type Histologique	Métastases	Traitement associé	Traitement antérieur	Toxicité		Résultats	
							Hémato- logique	Autre	Subjectifs	Objectifs
N° 1	H 61ans	oesophage	Carcinome épidermoïde différentié	0	0	0	+ anémie	0	++	R.O. supérieure à 50 %
N° 2	F 45ans	oesophage	épithélioma pavimenteux	0	0	0	0	Anal- gri- sement	0	0 échec total
N° 3	F 66ans	oesophage	épithélioma pavimenteux stratifié	extension à la tra- chée	0	Endoxan Velbé Methotra- te	0	0	0	0 échec total
N° 4	H 58 ans	oesophage	épithélioma différentié	0	5.F.U.	0	0	0	0	0 échec total

CANCERS DE L'ŒSOPHAGE

R.O. = Regression objective



Cancers de l'estomac

Observations n° 5

Mr. N.... Mohamed, âgé de 70 ans, a subi, le 5.2.1971, une intervention qui montra l'existence d'une énorme tumeur de la partie antrale de l'estomac avec métastases hépatiques sur les 2 lobes (adénocarcinome).

- Seule, une intervention palliative de dérivation a pu être pratiquée (gastro-entérostomie postérieure en 2 plans).

- Ce malade nous est envoyé le 23.2.1971.

- A son entrée dans le service, il présentait d'intenses douleurs épigastriques à type de torsion, des vomissements alimentaires, un empatement de la région épigastrique et une hépatomégalie débordant de 6 cm le rebord costal.

- Le traitement par la Mitomycine C fut entrepris le 22.3.1971. La posologie a été de 10 mg par jour pendant 8 jours.

- Dès la fin de la première série, on note une amélioration des signes fonctionnels, une régression de l'hépatomégalie et une stabilisation des lésions gastriques.

- A la suite d'une nouvelle série de Mitomycine C, 15 jours après, (50 mg en 5 jours) l'amélioration fonctionnelle se poursuit. On ne constate que peu d'effet sur la formule sanguine.

- Le malade qui était grabataire au début du traitement, a pu rentrer chez lui.

- Il est de nouveau hospitalisé du 13.8.1971 au 19.9.1971 pour contrôle.

L'état général est satisfaisant. Une nouvelle cure est entreprise (Mitomycine C : 6 mg/jour pendant 5 jours - 5 F.U. : 1 g/jour pendant 3 jours).

Mais la toxicité hématologique s'est manifestée beaucoup plus rapidement que lors des premiers traitements : il s'en suivit une pancytopenie qui a nécessité plusieurs transfusions. Le décès est survenu en crise d'OAP 6 mois après le début du traitement.



Observation n° 6

Mr. B... Idir, âgé de 57 ans, a subi en octobre 1971 une gastrectomie sub-totale pour adénocarcinome de l'estomac.

- Il est hospitalisé pour la première fois en mars 1973 dans notre service pour récurrence sur le moignon, confirmée par gastroscopie.

A son entrée dans le service, il présentait des douleurs abdominales vives et diffuses et des troubles dyspeptiques post prandiaux.

L'état général est altéré.

A l'examen clinique, on notait une masse épigastrique palpable. Il existait une discrète hépatomégalie (la scintigraphie hépatique montre un foie augmenté de volume, mais il n'existe pas de lacunes suggestives de métastases).

- Après contrôle hématologique, le malade fut mis à une polychimiothérapie pendant 2 mois.

- Oncovin : 2 mg/jour pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours.

Ce traitement entraîna à son passif une grande asthénie passagère.

Par ailleurs, on ne devait constater aucune amélioration tant sur le plan fonctionnel que sur le plan local, en dépit d'une sévère toxicité hématologique (leucopénie à 1800, thrombopénie à 80.000).

Observation n° 7

Mr. S... Ahmed, âgé de 51 ans, présente depuis 1971 des douleurs épigastriques post prandiales précoces, des vomissements alimentaires, en même temps que s'installent progressivement une anorexie et une grande asthénie. Il est hospitalisé en mars 1972 dans notre service en raison de l'apparition d'une masse épigastrique palpable.



Le transit gastro duodéal montre une image lacunaire marécageuse de la région antrale. La lésion est confirmée par gastroscopie avec biopsie montrant un adénocarcinome.

La scintigraphie hépatique pratiquée révèle l'existence de lacunes suggestives de métastases.

L'intervention est exclue, et le malade est soumis à une polychimiothérapie associant :

- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours,

en deux cures discontinues.

Ce traitement entraîna une amélioration subjective évidente, tant sur le plan fonctionnel que sur le plan général.

La masse épigastrique n'a pas regressé.

Le traitement d'entretien est poursuivi pendant un mois; mais une ascite hémorragique apparaît alors.

L'état général s'altère et l'évolution aboutit rapidement au décès.

Le malade a reçu au total : 90 mg de Mitomycine C et 6 gr de 5 F.U.

Observation n° 8

Mr. H... Boussaad, âgé de 62 ans a subi le 5.7.1971 une gastrectomie partielle pour schwannome de la grosse tubérosité.

En mars 1972, deuxième intervention chirurgicale pour métastase mésentérique (vérifiée histologiquement et confirmant le potentiel de malignité de la localisation primitive).

Le malade est admis dans notre service le 5.5.1972 après chirurgie de réduction, pour chimiothérapie de principe.

Le malade est en bon état général, mais présente des douleurs abdominales. A l'examen clinique, on ne constate pas de récurrence loco-régionale. Le T.G.D. de contrôle ne montre aucune récurrence locale. La scintigraphie hépatique est normale.

- Le malade subit 2 cures de Mitomycine C (10 mg en perfusion IV quotidienne pendant 5 jours) à des intervalles de 20 jours. Au bout de deux mois de traitement, les douleurs rétrocedent totalement, l'état général est excellent.

- Le 9.8.1972, le malade est réadmis dans le service pour récurrence régionale : apparition d'une tumeur de la fosse iliaque gauche adhérente au plan profond sans adénopathies inguinales palpables. L'état général est alors altéré.

- Le malade est mis alors sous polychimiothérapie :

- Oncovin : 2 mg/jour en I.V. pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour en I.V. pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour en I.V. pendant 2 jours.

Le malade subit 4 cures mensuelles bien tolérées sur le plan clinique. Sur le plan hématologique on nota une leucopénie en cours de traitement. On nota sur le plan subjectif une amélioration progressive de l'état général et une réduction de la masse tumorale.

Observation n° 9

Mr. C... Ahmed, âgé de 29 ans est suivi à notre consultation pour troubles dyspeptiques ayant motivé 2 examens radiographiques digestifs qui ont montré une irrégularité de la région antrale avec image de sténose et rigidité des parois.

Un traitement d'épreuve a été pratiqué sans résultat.



Le malade a été hospitalisé pour investigations complémentaires le 8 mai 1972.

L'examen clinique à l'admission est médiocre (50 kgs pour 1,75 m). La palpation de l'abdomen est normale : il n'y a pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie.

- Une gastro-fibroskopie a été pratiquée montrant une œsophagite et des signes d'hypertrophie au niveau de la muqueuse gastrique prédominant au niveau de la région antrale dont les plis sont très accentués, congestifs et recouverts par endroits d'un enduit blanchâtre.

7 biopsies ont été pratiquées. L'examen histologique de 2 des fragments raménés a montré qu'il s'agissait d'un épithélioma à cellules dissociées.

- Une laparotomie est pratiquée le 24.5.1972 : le processus dysmictotique atteint l'estomac et le premier duodenum, de même que l'épiploon, le colon ascendant. Il existe par ailleurs une sténose du colon transverse et des lésions du méso-sigmoïde.

Il n'a pas été réalisé de gastrectomie, ni d'hémi-colectomie. Une biopsie des masses épiploïques confirme l'épithélioma à cellules dissociées.

Le malade a été retransféré au service de médecine afin d'y poursuivre une polychimiothérapie en 2 cures discontinues (Oncovin - Mitomycine : 10 mg/jour pendant 3 jours - 5 F.U.). Au bout des 2 cures, nous n'avons noté aucun effet objectif. L'état général décline et le décès survient.

Il est à noter l'apparition de vomissements et de diarrhée en cours de traitement.

Observation n° 10

Mr. Z... Ahmed, âgé de 65 ans, subit le 12.3.1972 une gastrectomie pour une tumeur ulcéro-végétante de la région antro pylorique.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire montre un épithélioma atypique.



- Il est admis le 20.12.1972 dans notre service pour une récurrence locale : apparition d'une masse épigastrique palpable (la récurrence est confirmée par le T.G.D.).

- A son entrée dans le service, le malade est fébrile et présente des douleurs épigastriques non calmées par les antalgiques habituels. L'état général est médiocre.

A l'examen clinique, on note une tumeur comblant le creux épigastrique. Il n'existe ni ganglion de Troisier, ni hépatomégalie (la scintigraphie hépatique est normale).

Le malade est mis sous bi-chimiothérapie :

- Mitomycine C : 6 mg/jour pendant 5 jours,

- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours,

jusqu'à une dose totale de 60 mg de Mitomycine C.

Ce traitement fut bien supporté sur le plan général et biologique, et on devait constater une amélioration passagère avec prise de poids (2 kgs).

Sur le plan objectif, la tumeur épigastrique n'a pas diminué de volume.

Observation n° 11

Mr. R... Akli, âgé de 57 ans, présente depuis juin 1972 une anorexie progressive et un amaigrissement.

Il est hospitalisé en janvier 1973 en raison de l'apparition d'une ascite importante.

Cette ascite est hémorragique.

L'examen clinique révèle l'existence d'une masse épigastrique.

Le transit gastro duodénal montre une infiltration du corps de l'estomac ne respectant que la grosse tubérosité.

La lésion est confirmée par une gastroscopie avec biopsie, montrant un adénocarcinome.

A la scintigraphie, il n'existe pas de métastase hépatique. L'intervention est exclue et le malade est soumis pendant 3 mois à une polychimiothérapie associant :

- Oncovin : 2 mg/jour en I.V. pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour par voie veineuse pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour en I.V. pendant 2 jours.

A la fin de ce traitement, l'ascite a regressé. La masse palpable n'a pas diminué de volume. L'état général s'est nettement amélioré.

Le traitement d'entretien est poursuivi pendant 4 mois et doit être arrêté en raison de l'apparition d'une thrombopénie. Mais l'ascite réapparaît alors, l'état général s'altère à nouveau et l'évolution aboutit rapidement au décès.

Le malade a reçu au total 210 mg de Mitomycine C.

Observation n° 12

Mr. M... Salah, âgé de 59 ans, subit le 14.5.1972 une intervention qui montra l'existence d'une énorme tumeur antro pylorique avec métastases hépatiques.

Une intervention palliative de dérivation est pratiquée.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire révèle un adénocarcinome.

Ce malade est admis dans le service le 20/6/1972 pour chimiothérapie.

A son admission, le malade présentait de vives douleurs épigastriques et un état général médiocre.

A l'examen clinique, on note un empâtement de la région épigastrique et une hépatomégalie débordant de 4 cm le rebord costal.

Une polychimiothérapie est entreprise :

- Oncovin : 2 mg en perfusion I.V. pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg en perfusion pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1gr en perfusion pendant 2 jours.

Au bout de 2 cures, on ne note aucune amélioration sur le plan local : l'hépatomégalie demeure inchangée; de plus une ascite hémorragique apparaît.

Les douleurs épigastriques restent vives et persistantes. L'état général décline rapidement et le malade quitte le service dans un état précaire. Sur le plan de la tolérance, le malade a présenté au décours du traitement une stomatite.

Observation n° 13

Mr. M... Zoubir, âgé de 62 ans, consulte en avril 1971 pour une dysphagie avec amaigrissement.

L'examen radiologique montre une image suspecte cardio-tuberositaire.

- La laparotomie exploratrice découvre une énorme tumeur cardio-tuberositaire inextirpable qui est prélevée pour biopsie (adénocarcinome). Il existe des métastases hépatiques.

- Une chimiothérapie à base de Mitomycine C (10 mg/jour pendant 3 jours) et 5 Fluoro-Uracile (1 g/jour pendant les 2 jours suivants) est mise en route après la laparotomie. 5 et 2 mois.

A la fin de la deuxième cure, la dysphagie disparaît, l'état général s'améliore.

Mais on ne note aucun effet objectif sur la tumeur (le transit gastro-duodénal demeure inchangé).

Cette amélioration subjective est transitoire et un mois après la fin du traitement, le malade devient grabataire et décède.

Observation n° 14

Mr. M... Mahdi, âgé de 61 ans, a eu une gastrectomie sub totale en 1971 pour un épithélioma atypique de l'estomac.

En 1973, il consulte pour la première fois au Centre Pierre et Marie CURIE pour une récurrence avec métastases hépatiques.

Il est alors mis au traitement associé pendant 4 mois :

- Oncovin : 2 mg/jour pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 5 jours,
- 5 Fluoro-Uracile : 1 g/jour pendant 3 jours.

Ce traitement entraîne à son passif une asthénie passagère, mais on constate une amélioration des signes fonctionnels (douleurs épigastriques et troubles du transit), une stabilisation de la tumeur gastrique, et une régression de l'hépatomégalie.

- Le malade suit son traitement d'entretien qu'il

Il est en excellent état général, un an après le début du traitement.

Observation n° 15

Mr. L... Ali, âgé de 62 ans, est hospitalisé le 16/11/1971 pour adénocarcinome de l'estomac (gastro-entéro anastomose en janvier 1971).

A son entrée dans le service, le malade est fébrile et présente des douleurs épigastriques vives. L'état général est très altéré.

A l'examen clinique, on note une tumeur comblant le creux épigastrique avec ascite et oedèmes des membres inférieurs.

Il n'existe ni ganglion de Troisier, ni hépatomégalie (la scintigraphie hépatique est normale).

- Le bilan biologique montre une anémie à 2.600.000 G.R./mm³ :
G.B. : 6700
Plaquettes : 200.000.

Après plusieurs transfusions, le malade est mis sous chimiothérapie : 60 mg de Mitomycine C (6 mg/jour) associée au 5 F.U. (4 g/jour) en 2 séries de 5 jours.

Le traitement est arrêté en raison de troubles digestifs et de diarrhée que l'on peut attribuer au 5 Fluoro-Uracile, troubles accompagnés d'une leucopénie à 2500 G.B., due certainement à la Mitomycine C.

Au bout de 2 mois de traitement, on ne note aucun effet objectif sur la tumeur.

Sur le plan subjectif, les douleurs restent vives et persistantes. L'état général s'aggrave et décline rapidement. Le malade quitte le service dans un état précaire.

Observation n° 16

Mr. B.. Arezki, âgé de 60 ans, porteur d'un adénocarcinome de l'estomac fut gastrectomisé en janvier 1971.

A son entrée dans le service en mars 1972, le malade présentait un état général médiocre, (il était très amaigri). Il se plaignait de douleurs épigastriques post prandiales et de vomissements.

A l'examen clinique, seule pouvait être notée une hépatomégalie ferme, débordant de 4 travers de doigt le rebord costal. (La scintigraphie hépatique authenticifiait la présence de métastases).

Il reçut des perfusions bi hebdomadaires de 10 mg de Mitomycine C jusqu'à un total de 50 mg.

Ce traitement fut bien supporté, tant sur le plan général qu'hématologique, et on devait constater une amélioration passagère avec prise de poids (2 kgs).

Sur le plan objectif, aucune amélioration ne fut notée : l'hépatomégalie demeura inchangée.

Observation n° 17

Mr. G... Brahim, âgé de 23 ans, est opéré le 14.5.1971 d'une tumeur ulcéro-végétante de la région antro-pylorique (épithélioma peu différencié). Une gastrectomie des 3/4 est pratiquée.

Il est admis dans notre service le 12.10.1971.

Le malade reçoit 2 cures de Mitomycine C (6 mg/jour pendant 3 jours) associée au 5. Fluoro-Uracile à 15 jours d'intervalle.

- La chimiothérapie a été très bien supportée. Le malade est en excellent état général et ne présente aucun trouble fonctionnel.

- Le traitement d'entretien est poursuivi pendant 5 mois : le malade est suivi régulièrement en consultation.

- Le 5.6.1972, le malade est à nouveau hospitalisé en raison de l'apparition d'une masse comblant le creux épigastrique. L'état général est médiocre.

La chimiothérapie (une cure) est reprise : mais la toxicité hématologique s'est manifestée plus rapidement que lors des premiers traitements. Il s'en suivit une thrombopénie et une leucopénie ayant nécessité plusieurs transfusions.

Le malade a quitté le service dans un état précaire.

Observation n° 18

Mr. Z... Amar, âgé de 66 ans, avait eu une gastrectomie sub totale en 1972 pour un épithélioma atypique de l'estomac.

Le 27.2.1973, il consulte pour la première fois au Centre Pierre et Marie CURIE pour une récurrence avec métastases hépatiques (le T.G.D. montre une récurrence sur le moignon gastrique).

Il est alors mis au traitement associé.

- Oncovin : 2 mg/jour en I.V. le 1er et 2ème jours,

- Mitomycine C : 10 mg/jour en perfusion I.V., le 3ème, 4ème et 5ème jours.

- 5 F.U. : 1 g/jour en I.V. le 6ème et 7ème jours.

Ce traitement est arrêté aux doses respectives de 8 mg d'Oncovin, 60 mg de Mitomycine C et 4 gr. de 5 F.U. en raison des troubles digestifs à type de vomissements et diarrhée que l'on peut attribuer au 5 F.U.

Sur le plan hématologique, la tolérance a été bonne.

Au bout de 2 cures, on constata une amélioration de l'état général.

Sur le plan objectif, aucun résultat : stabilisation de la tumeur gastrique; l'hépatomégalie n'a pas regressé.

Le malade a suivi son traitement d'entretien qu'il a bien supporté. Il a reçu en tout 120 mg de Mitomycine C.

Observation n° 19

Mr. C... Mohammed, âgé de 59 ans, subit en 1972 une intervention palliative pour un adénocarcinome de la grosse tubérosité avec extension oesophagienne et métastases hépatiques.

Il est admis dans notre service 2 mois après l'intervention pour chimiothérapie.

Le traitement par la Mitomycine C (10 mg/jour pendant 5 jours) associé à l'Oncovin et au 5. F.U. ne devait pas empêcher la croissance des métastases hépatiques.

Trois semaines après l'arrêt du traitement, le malade, qui était grabataire, décède.

Observation n° 20

Mr. B... Amar, âgé de 60 ans, traité pendant 2 ans, pour ulcère gastro-duodénal, est admis en mai 1973 pour syndrome de sténose avec tumeur épigastrique palpable.

- L'exploration chirurgicale montre l'existence d'un cancer antro-pylorique infiltrant, envahissant le mésocolon transverse et des noyaux de carcinose pelvienne.

Par ailleurs le foie est scléreux, mais non métastatique.

Devant le stade dépassé des lésions, une anse de dérivation gastro-jéjunale large est montée.

L'examen histologique révèle un adénocarcinome.

- A son entrée dans le service, une polychimiothérapie est mise en route pendant 2 mois.

- Oncovin : 2 mg/jour en IV le 1er et 2ème jours,

- Mitomycine C : 10 mg/jour en perfusion IV le 3ème, 4ème et 5ème jours,

- 5 F.U. : 1 g/jour en IV le 6ème et 7ème jours.

Au bout de 2 cures, l'état général s'améliore. Le transit gastro-duodénal montre une stabilisation des lésions (passage normal du produit opaque par l'anastomose).

Le traitement d'entretien est poursuivi pendant 5 mois : le malade est suivi régulièrement en consultation.

En janvier 1974 la scintigraphie hépatique est toujours normale.

Le malade est ensuite perdu de vue.

Observation n° 21

Mr B... Ahmed, âgé de 51 ans, subit le 6.9.1971 une gastro-entéro-anastomose pour sténose médio gastrique.
L'examen anatomo-pathologique d'un fragment biopsié révèle un adénocarcinome.

A son entrée dans le service, le 17.1.1972, le malade présente des douleurs abdominales vives et diffuses, et des troubles dyspeptiques post prandiaux. L'état général est altéré.

A l'examen clinique on note un empâtement épigastrique et une discrète hépatomégalie (la scintigraphie hépatique montre un foie augmenté de volume; il existe des lacunes suggestives de métastases).

- Le bilan biologique montre un taux de G.R. : 3.600.000; G.B. : 6300; Plaquettes : 170.000.

Le malade est mis sous polychimiothérapie :

- Mitomycine C : 10 mg/jour en IV pendant 5 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours.

Après une amélioration subjective transitoire, après la deuxième cure (rétrocession des douleurs qui a permis la baisse de la posologie des antalgiques), le traitement est arrêté au bout de quatre cures.

L'état général décline et le décès survient.

La tolérance clinique et biologique du produit a été bonne.

Observation n° 22

Mr. B... Moussa, âgé de 69 ans, est opéré en avril 1971 dans un tableau de péritonite.

L'exploration chirurgicale montre une énorme tumeur antro-pylorique perforée.
La gastrectomie s'avère impossible : il existe une rétraction du petit épiploon avec adhérence de la tumeur à la voie biliaire principale.

On se contente d'une gastro-entéro-anastomose.

L'examen anatomo-pathologique révèle un adénocarcinome.

A son entrée dans le service en novembre 1971, le malade présente un état général très médiocre.

A l'examen clinique, on retrouve une masse tumorale comblant le creux épigastrique et un hydrocèle au niveau du testicule droit.

La scintigraphie hépatique ne montre pas de lacunes suggestives de métastases.

Le malade est traité par polychimiothérapie en cures discontinues:

- Mitomycine C : 10 mg/jour le 1er, 2ème et 3ème jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour le 4ème et 5ème jours.

Ce traitement est poursuivi pendant 2 mois.

Au terme de ces deux cures, on ne note aucune amélioration sur le plan local.

L'état général décline rapidement et le malade quitte le service dans un état très précaire.

Observation n° 23

Mr. B... Zidane, âgé de 67 ans est opéré d'un cancer antropylorique : le 19.10.1970, une gastrectomie des 2/3 avec anastomose gastro jéjunale est pratiquée.

L'examen anatomo-pathologique revéla un épithélioma gastrique peu différencié.

A son entrée dans le service le 10.7.1971, le malade présentait un état général médiocre.

L'examen clinique découvre une hépatomégalie nodulaire, débordant de 4 cm le rebord costal.

Le transit gastro duodénal ne montre pas de signes suspects d'infiltration carcinomateuse : le produit opaque passe normalement par l'anastomose; il n'existe pas de modifications des plis de la muqueuse.

La scintigraphie hépatique montre des lacunes suggestives de métastases.

Le malade est alors soumis à une polychimiothérapie :

- Mitomycine C : 6 mg/jour pendant 5 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 3 jours.

Dès la deuxième cure, l'état général s'améliore de façon sensible : prise de poids, reprise de l'appétit. Par contre l'hépatomégalie ne regresse pas.

Le traitement a été poursuivi pendant 4 mois, mais a dû être arrêté : l'état général du malade ne permettait plus la poursuite du traitement.

D'autre part des signes de toxicité ont pu être notés : leucopénie avec thrombopénie.

Observation n° 24

Mr. D... Ahmed, âgé de 71 ans, a subi le 15.1.1971 une gastrectomie des 2/3 suivie d'anastomose gastro-jéjunale pour une tumeur antro-pylorique (adénocarcinome).

Ce malade nous est adressé le 8.4.1971.

A son entrée dans le service, il présentait de vives douleurs épigastriques et un état général très altéré. A l'examen clinique, on notait une ascite importante. Le T.G.D. ne montrait pas de récurrence sur le moignon gastrique. La scintigraphie hépatique était normale.

Le traitement par la Mitomycine C a été alors entrepris : la posologie a été de 10 mg/jour pendant 8 jours en traitement d'attaque.

Dès la fin de la première série, on pouvait noter une amélioration nette de l'état général.

A la suite de 3 nouvelles séries de Mitomycine C à 15 jours d'intervalle (30 mg en 5 jours), l'amélioration fonctionnelle se poursuit, mais on ne note aucune régression de l'ascite.

Le malade qui était grabataire au début du traitement a pu rentrer chez lui.

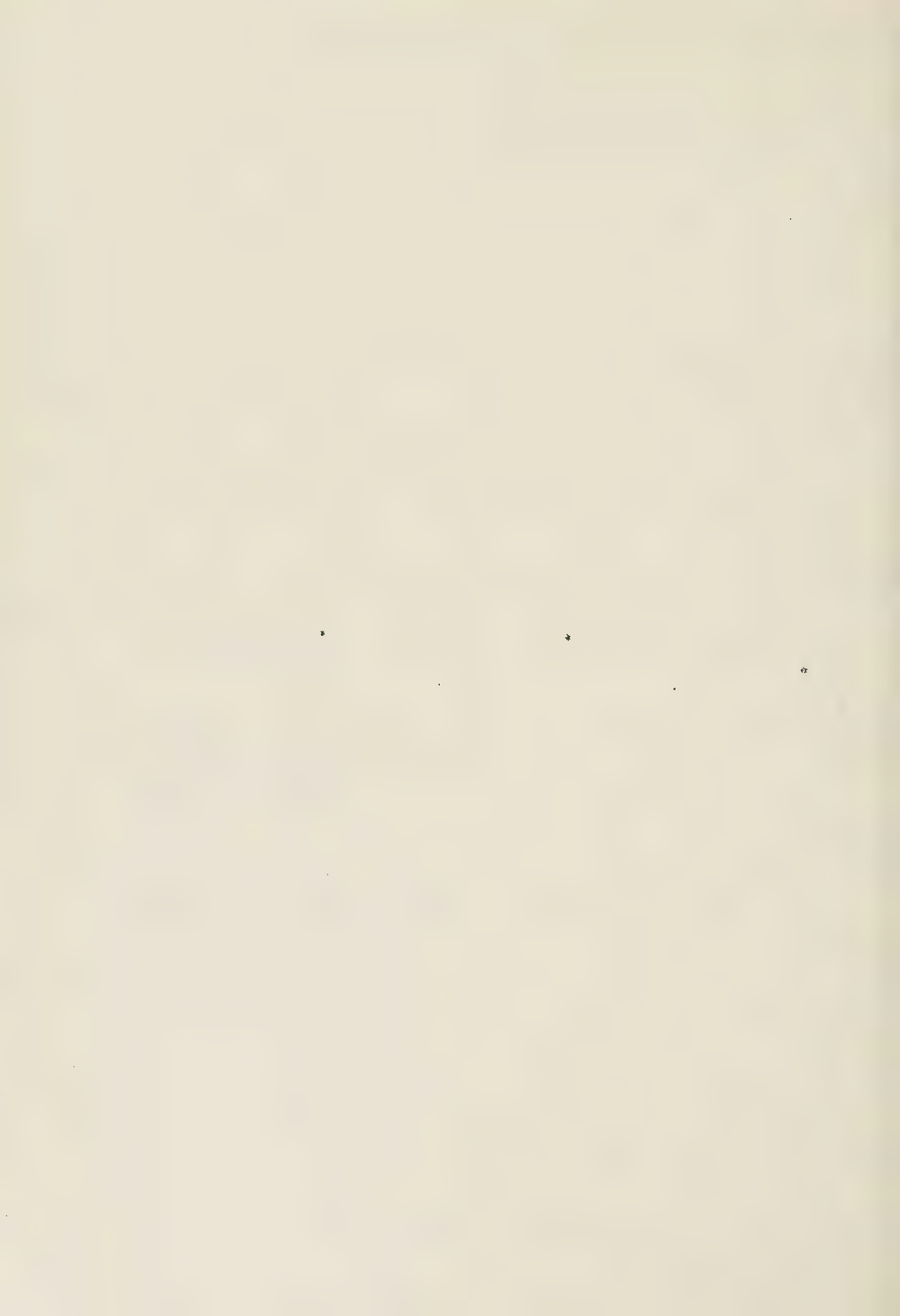
Il est de nouveau hospitalisé 2 mois après pour apparition de métastases hépatiques.

Une nouvelle cure de Mitomycine C est entreprise : mais l'état général du malade ne permettait plus la poursuite du traitement.

Observations N°	Age Sexe	Localisation primitive	Type Histologique	Métastases	Traitement associé	Traitement antérieur	Toxicité		Résultats	
							Hémato- logique	Autre	Subjectif	Objectif
N° 5	H 70 ans	estomac	Adéno- carcinome	Métastases hépatiques	Mono Bi-chimio- thérapie (5 F.U.)	Chirurgie palliative	Paucyto- pénie terminale		++	R.O. à 50 %
N° 6	H 57 ans	Estomac (récidive sur le moignon)	Adéno- carcinome		Oncovin 5 F.U.	Gastrecto- mie sub- totale	Leucopénie thrombo- pénie	Asthénie passagère	0	Echec total
N° 7	H	estomac	Adéno- carcinome	Métastases hépatiques	Bichimio- thérapie 5 F.U.	0			++	0
N° 8	H 62 ans	estomac	Schwanome dégénéré	Métastases mésen- tériques	Mono Polychimio- thérapie Oncovin 5 F.U.	Gastrecto- mie sub totale	Leucopénie	0	++	Regression objective inférieure à 50 % (R0)
N° 9	H 29 ans	estomac	Epithélioma à cellules dissociées	Extension au clon et au méso- sigmoïde	Oncovin 5 F.U.	0	0	Vomisse- ments diarrhée	0	Echec total

R.O. = regression objective

Cancers de l'estomac



Résultats	Objec- tifs.	0	Regression objective inf. à 50%	Echec total	0	Regression objective inf. à 50 %
	Subjec- tifs	++		0	Améliora- tion transitoire ++	++
Toxicité		0		Stomatite		
	Hémato	0	Thrombopénie	0	0	0
Traitement antérieur	Gastrec- tomie	0		Chirurgie palliative	0	Gastrec- tomie sub- totale
Traitement associé	5 F.U.	Polychimio- thérapie Oncovin 5 F.U.		Oncovin 5 F.U.	Polychimio- thérapie 5 F.U.	Oncovin 5 F.U.
Métastases	0	Ascite hémorra- gique	Métastases hépatiques + ascite	Métastases hépatiques	Métastases hépatiques	Métastases hépatiques
Type histolo- gique	Epithélioma atypique	Adéno- carcinome	Adéno- carcinome	Adéno- carcinome	Adéno- carcinome	épithélioma atypique
Localisation primitive	Estomac (récidive locale)	estomac	estomac	estomac	estomac	estomac (récidive)
Age Sexe	H 65 ans	H 57 ans	H 59 ans	H 62 ans	H 61 ans	
Observations N°	10	11	12	13	14	

Résultats	Objec- tifs	0 Echec total	0	Regression objective	0	Echec total (0)
	Subjec- tifs	0	Amélio- ration passagère	++	++	0
Toxicité	autre	Diarrhée	0	0	Asthénie passagère	0
	Hémato- logie	Leucopénie	0	Thrombo- pénie +leuco- pénie au stade terminal	0	0
Traitement antérieur		chirurgie palliative	Gastrec- tomie	Gastrec- tomie	Gastrec- tomie	Chirurgie palliative
traitement associé		5 F.U.	0	5 F.U.	Oncovin + 5 F.U.	0
Métastases		Ascite	Métastases hépatiques	0	Métastases hépatiques	Extension oesopha- gienne et Métastases hépatiques
type histo- logique		Adéno- carcinome	Adéno- carcinome	épithélioma peu différencié	épithélioma atypique	adéno- carcinome
Locali- sation primitive		Estomac	Estomac	Estomac	Estomac	Estomac
Age Sexe		H 62 ans	H 60 ans	H 23 ans	H 66 ans	H 59 ans
Observations N°		15	16	17	18	19

Résultats	objec- tifs	Regression objective inférieure à 50 %	0	0 Echec total	0	0
	subjec- tifs	++	++	0	++	++
Toxicité	autre	0	0	0	0	0
	Hémato- logie	0	0	0	Leucopénie Thrombo- pénie	0
Traitement antérieur	Chirurgie palliative	Gastro- entéro- anastomose	Gastro- entéro- anastomose	Gastrec- tomie	Grastrec- tomie	
Traitement Associé	Oncovin 5 F.U.	5 F.U.	5 F.U.	5 F.U.	0	
Métas- tases	Carcinose pelvienne	Métastases hépatiques	0	Métastases hépatiques	Ascite	
Type Histo- logique	Adéno- carcinome	Adéno- carcinome	Adéno- carcinome	Epithélioma peu diffé- rentié	Adéno- carcinome	
Locali- sation primitive	Estomac	Estomac	Estomac	Estomac	Estomac	
Age et Sexe	H 60 ans	H 51 ans	H 69 ans	H 67 ans	H 71 ans	
Observations N°	20	21	22	23	24	

CANCERS RECTO-SIGMOIDIENS

Observation n° 25

Mr. N... Salah, âgé de 35 ans, a subi en octobre 1973 une résection pour épithélioma du rectum siégeant à 11cm de la marge anale, avec rétablissement immédiat de la continuité.

Une récurrence survient 6 mois après : on note une sténose infranchissable au doigt et des adénopathies inguinales.

A l'entrée dans le service, l'état général du malade est médiocre. Le malade est soumis à une polychimiothérapie associant :

- Oncovin : 2 mg/jour pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours,
- 5 Fluoro-Uracile : 1 g/jour pendant 2 jours.

Ce traitement est poursuivi pendant 5 mois en cinq cures d'une semaine.

Le malade a reçu au total 150 mg de Mitomycine C.

Dès le troisième mois du traitement, on note une amélioration objective : en effet la sténose rectale devient franchissable par la première phalange de l'index; les adénopathies inguinales regressent.

L'apparition d'une thrombopénie et d'une leucopénie ne permettent pas la poursuite du traitement.

L'amélioration, tant objective que subjective, avait duré 5 mois.

Il semble que la Mitomycine C ait eu un effet favorable mais éphémère en raison de sa toxicité.

Observation n° 26

Mr S.. Mohammed, âgé de 61 ans, subit en juin 1973 une dérivation par anus iliaque gauche pour un adénocarcinome.

A son entrée dans le service, le malade présente de vives douleurs ano-rectales, un tenesme et des rectorragies.

L'état général est altéré.

A l'examen clinique, on note une sténose rectale infranchissable au doigt, une volumineuse adénopathie inguinale à droite. Il existe également un elephantiasis scrotal à droite.

Le malade est mis sous polychimiothérapie pendant un mois :

- Oncovin : 2 mg/jour pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 5 jours,
- 5 Fluoro-Uracile : 1 g/jour pendant 2 jours.

Le traitement n'a eu que peu de retentissement sur l'évolution tumorale.

Sur le plan fonctionnel, les douleurs ano-rectales restent vives, les rectorragies persistent.

L'état général décline rapidement et le malade quitte le service dans un état précaire.

Observation n° 27

Mr K... Cherif, âgé de 35 ans, est opéré le 29.1.1973 dans un tableau d'occlusion, d'un cancer de la jonction recto-sigmoïdienne fixé au pelvis.

- Une dérivation par anus iliaque gauche est pratiquée.

L'examen anatomc-pathologique d'un fragment biopsié a révélé un adénocarcinome.



A son entrée dans le service le 7.2.1973, le malade présente un état général médiocre.

A l'examen clinique, on ne note pas de masse, ni adénopathies palpables.

Le bilan radiologique ne révèle pas de métastases osseuse et pulmonaire. La scintigraphie hépatique ne montre pas de lacunes suggestives de métastases.

Le bilan biologique montre :

- un taux de globules rouges à 4.000.000
- un taux de globules blancs à 7.600
- un taux de plaquettes à 160.000

Le malade est traité par polychimiothérapie :

- Oncovin : 2 mg/jour pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour.

Ce traitement est poursuivi pendant 5 mois (5 cures).

Au bout de 3 mois, on note une régression des douleurs anales et une amélioration de l'état général.

Le 20.8.1973, le malade est hospitalisé à nouveau pour rectorragies; des douleurs osseuses apparaissent au niveau du bassin : l'examen radiographique confirme l'existence de métastases au niveau des vertèbres L4 - L5 .

L'état général du malade s'altère rapidement : apparition d'une insuffisance rénale aiguë qui entraîne le décès.

Sur le plan de la tolérance, on a pu noter une leucopénie, une thrombopénie modérées et passagères.

Observation n° 28

Mr. M... Kaddour, âgé de 49 ans, a subi en mars 1973, une résection pour un épithélioma du rectum, siégeant à 10 cm de la marge anale, avec rétablissement immédiat de la continuité.

Six mois plus tard, date à laquelle il nous fut confié, il présentait des métastases osseuses au niveau du sacrum.

Il fut mis à une triple association.

- Oncovin : 2 mg/jour pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 5 jours,
- 5 Fluoro-Uracile : 1 g/jour pendant 3 jours, en cures séparées par un intervalle de 21 jours.

Ce traitement a été bien supporté sur le plan hématologique, mais l'apparition d'une diarrhée et de vomissements l'a fait interrompre.

Chez ce malade, la chimiothérapie s'est soldée par un échec : on ne constata aucune amélioration tant sur le plan lésionnel que fonctionnel et le malade devait décéder 4 mois après le début du traitement.

D'autre part on nota une toxicité hématologique importante (leucopénie à 1200 G.B.).

Observation n° 29

Mr. Z... Ahmed, âgé de 53 ans a subi, en novembre 1972 en France, une résection pour épithélioma glandulaire du rectum, avec rétablissement immédiat de la continuité.

Le malade est admis dans notre service en mai 1972, pour récurrence locale : la sténose rectale est presque totale à la rectoscopie. L'état général est médiocre : le malade présente des épreintes et du tenesme. Lors de sa première hospitalisation il reçoit une bi-chimiothérapie associant :

- la Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 5 jours,
- le 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours.

Ce traitement n'amène aucune disparition des signes fonctionnels.

Le traitement est poursuivi pendant deux mois. Le troisième mois, une aggravation survient avec l'apparition de rectorragies et de manifestations sub-occlusives.

L'état général décline. La reprise de la chimiothérapie pendant une semaine est un échec et le décès survient.

Observation n° 30

Mr. M... Kaddour, 48 ans, a subi en mars 1973 une dérivation par anus iliaque gauche, pour un épithélioma du rectum.

A son entrée dans le service en juin 1973, le malade présentait des sciatalgies extrêmement importantes en rapport avec une ostéolyse du sacrum.

L'examen clinique révélait en outre l'existence d'un blindage pelvien avec infiltration péri-réctale, et des adénopathies inguinales bilatérales.

Une polychimiothérapie associant :

- Oncovin : 2 mg/jour le 1er et 2ème jours,
- Mitomycine C : 10 mg par jour le 3ème, 4ème et 5ème jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour le 6ème et 7ème jours

a été alors entreprise, et le malade a reçu quatre séries espacées de 21 jours. La dose totale de Mitomycine C reçue a été de 120 mg : elle a entraîné une toxicité hématologique notable.

Sur le plan lésionnel la chimiothérapie n'a amené aucune amélioration.

Par contre, après chaque série, il existait une nette diminution des douleurs, permettant une reprise de la marche et une baisse de la posologie des antalgiques.



Observation n° 31

Mr F... Saïdane, âgé de 52 ans, est opéré le 28.8.1971, dans un tableau d'occlusion intestinale, d'un cancer de la jonction recto-sigmoïdienne. Une résection du sigmoïde et du rectum est pratiquée avec rétablissement de la continuité par anastomose termino-terminale.

L'examen histologique de la pièce opératoire révèle un carcinome de type lieberkuhnien.

Le malade nous est adressé le 24.11.1971 pour chimiothérapie.

A son entrée dans le service, le malade présentait de vives douleurs abdominales.

L'examen révélait en outre l'existence d'une masse tumorale de la fosse iliaque gauche, et d'une hépatomégalie débordant de 4 travers de doigt le rebord costal.

Le malade fut soumis alors à une bio-chimiothérapie associant :

- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours.

Ce traitement fut poursuivi pendant 2 mois : il entraîna à son passif une asthénie importante.

A la fin du deuxième mois de traitement, on ne notait aucun effet objectif.

Sur le plan subjectif, les douleurs abdominales restaient vives. Le malade devint progressivement grabataire et quitta le service dans un état très précaire.

Observation n° 32

Mr Z... Haouès, âgé de 48 ans, est opéré le 13.3.1973 pour un cancer de la marge anale (épithélioma malpighien).

Une colostomie avec anus iliaque gauche est pratiquée.

A son entrée dans le service, le malade présente un état général médiocre. Il se plaint de suintements sanglants, de faux besoins, et de douleurs fissuraires.

A l'examen clinique, on découvre une tumeur bourgeonnante, visible par déplissement des plis de l'anus, implantée sur une base indurée. Il existe également des adénopathies inguinales. Devant l'extension du processus tumoral, la radiothérapie est exclue et le malade est soumis à une chimiothérapie associant :

- Oncovin, Mitomycine C et 5 F.U. en deux cures discontinues.

Ce traitement n'a eu que peu de retentissement sur l'évolution tumorale.

Sur le plan fonctionnel, les douleurs anales restent vives, les rectorragies persistent.

L'état général décline rapidement, et le décès survient un mois après l'arrêt du traitement.

Observation n° 33

Mr S... Ali, âgé de 42 ans, est hospitalisé dans notre service pour hémorragies de sang noir précédant les selles et faux-besoins.

A son entrée dans le service, le malade présente un état général médiocre.

L'examen clinique met en évidence une masse irrégulière, bosselée, indurée à sa base, mal limitée. A la rectoscopie, la tumeur saigne au contact; la muqueuse est ulcérée (épithélioma).

Le malade est transféré dans le service de chirurgie pour y subir une chirurgie de dérivation, et est à nouveau hospitalisé dans notre service.

Il est mis sous polychimiothérapie associant Mitomycine (10 mg/jour pendant 3 jours) et 5 F.U. (1 g/par jour pendant 2 jours, pendant 2 mois (2 cures).

Sur le plan lésionnel, la chimiothérapie n'a amené aucune amélioration.

Par contre, dès la première série, il existait une nette diminution des douleurs, et une amélioration de l'état général.

Le malade a reçu 60 mg de Mitomycine C. Après la deuxième cure, le malade quitte le service sur sa demande et est perdu de vue.

Résultats	Objec- tifs	Regression objective inférieure à 50 %	Echec total 0	0	Echec total 0	Echec total 0
	Subjec- tifs	++	0	++	0	0
Toxicité	autre			Diarrhée + vomisse- ments		
	Hémato- logie	Thrombo- pénie + leucopénie		Leucopénie modérée et passagère	Leucopénie	
Traitement antérieur	résection de la tumeur	chirurgie palliative	chirurgie de déri- vation	résection	chirurgie de réduction	
Traitement associé	Oncovin + 5 F.U.	Oncovin + 5 F.U.	Oncovin + 5 F.U.	Oncovin + 5 F.U.	5 F.U.	
Métastases	Métastases ganglion- naires	Métastases ganglion- naires + éléphan- tiasis scrotal	Métastases osseuses (bassin)	Métastases osseuses (sacrum)	0	
Type Histo- logique	Epithélioma	Adéno- carcinome	Adéno- carcinome	Epithélioma	Epithélioma glan- dulaire	
Localisa- tion primitive	Rectum (récidive)	Jonction recto sigmoï- dienne	Jonction recto sigmoï- dienne	Rectum	Rectum (récidive)	
Age et Sexe	H 35 ans	H 61 ans	H 35 ans	H 49 ans	H 53 ans	
Observations N°	25	26	27	28	29	

Cancers recto - sigmoïdiens.

Résultats	Objec- tifs	0	0 Echec total	0 Echec total	0
	Subjec- tifs	++	0	0	++
Toxicité	autre	0	0	0	0
	Hémato- logie	Leucopénie	0	0	0
Traitement antérieur	Chirurgie de dérivation	Chirurgie de dérivation	Chirurgie de dérivation		
Traitement associé	Oncovin + 5. F.U.	5. F.U.	Oncovin + 5. F. U.	5 F.U.	
Metastases	Métastes osseuses (sa- crum) + gan- glionnaires	Métastases hépatiques	Adénopathies inguinales		
Type Histologique	Epithélioma	Carcinome du type Lieber- kuhnien	Epithélioma malpighien	Epithélioma	
Localisation primitive	Rectum	Jonction recto- sigmoïdienne	Marge anale	Rectum	
Age et Sexe	48 ans H	52 ans H	48 ans H	42 ans H	
Observations N°	30	31	32	33	

CANCERS DU CAECUM

Observation n° 34

Mr S... Rabah, âgé de 59 ans, est opéré le 29.12.1971 pour tumeur du caecum.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a révélé un lympho-réticulo-sarcome.

Le malade est admis dans le service le 15.5.1972 pour récurrence locale.

Il présente un état général très altéré avec asthénie marquée et anorexie.

A l'examen clinique, on retrouve une masse tumorale ovalaire occupant la fosse iliaque droite. Il n'existe pas d'adénopathies inguinales.

Le bilan radiologique ne décèle aucun processus métastatique pulmonaire et osseux.

La scintigraphie hépatique montre des lacunes suggestives de métastases.

Le malade a été traité par deux cures de Mitomycine C à un intervalle de 20 jours (10 mg/jour en perfusion IV pendant 5 jours).

Au bout de un mois et demi de traitement, on ne note aucune amélioration sur le plan local.

Sur le plan subjectif, on constata une amélioration de l'état général avec prise de poids de 2 kgs.

La tolérance clinique et biologique du produit a été bonne.



Observation n° 35

Mr E.. Lakhdar, âgé de 55 ans, présente un cancer du caecum et du colon ascendant relevé en 1972 par une alternance de diarrhée et d'épisodes sub-occlusifs.

L'intervention pratiquée en mars 1972 découvre des métastases hépatiques et ganglionnaires et une iléo-transversostomie palliative est pratiquée.

Le malade est admis en décembre 1972, pour chimiothérapie. Son état général est très altéré.

Un traitement d'attaque est pratiqué pendant deux mois, le malade recevant :

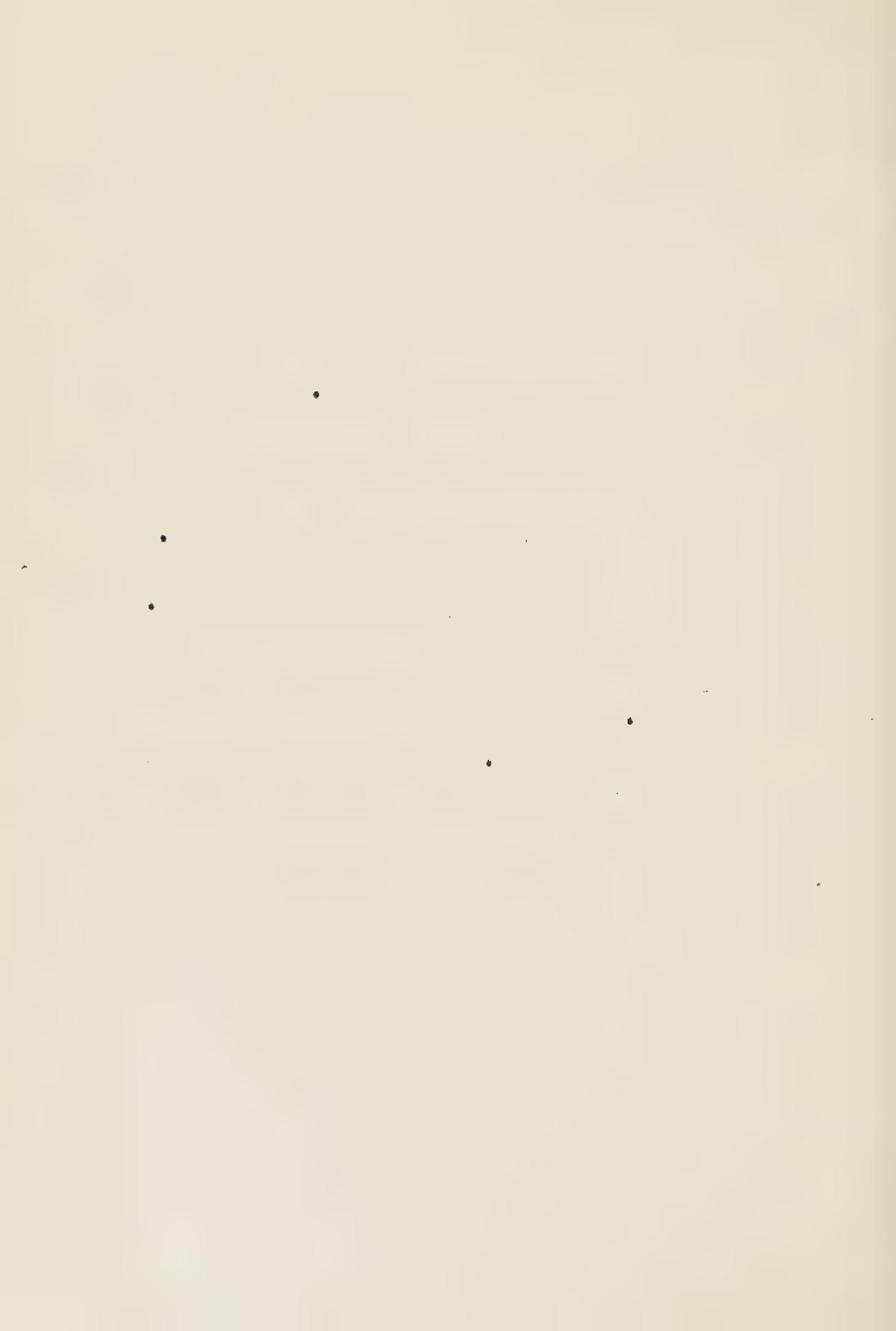
- 2 mg d'Oncovin par jour le 1er et 2ème jours;
- 10 mg de Mitomycine C par jour le 3ème, 4ème et 5ème jours,
- 1 gr de 5 F.U. par jour le 6ème et 7ème jours,

soit au total de 60 mg de Mitomycine.

A la fin de ces deux cures, l'état général s'améliore; le malade jusque-là grabataire peut à nouveau se déplacer.

Mais cette amélioration subjective est transitoire, et, après deux mois de traitement d'entretien (6 mg par jour pendant 3 jours de Mitomycine C), l'état général se détériore.

Le décès survient 15 jours après la fin du traitement.



	Résultats			
	Subjec- tifs	Objec- tifs		
Toxicité	Hémato- logie	autre	0	0
			0	0
Traitement antérieur	Chirurgie palliative		Chirurgie palliative	
Traitement associé	0		Oncovin + 5 F.U.	
Métastases	Métastases hépatiques		Métastases hépatiques + ganglionnaires	
Type Histologique	Lympho-réticulo-sarcome			
Localisation primitive	Caecum		Caecum	
Age Sexe	59 ans H		55 ans H	
Observations N°	34		35	

CANCERS GENITO-URINAIRES

1) Cancers de l'ovaire

" Les problèmes qui se posent au chimiothérapeute dans le traitement des tumeurs ovariennes peuvent être bien définis même si la réponse n'est pas toujours facile ".

Ils sont fonction des mauvais résultats à long terme de la chirurgie et de la radiothérapie.

Observation n° 36

Mme M.. Zoulikha, âgée de 43 ans, a subi, en avril 1972, une intervention pour une énorme tumeur de l'ovaire gauche collée sur le péritoine pariétal, le grêle et le sigmoïde.

- Une ovariectomie est pratiquée.

- L'examen histologique de la pièce opératoire a conclu à un cystadénocarcinome papillaire.

- Cette malade nous est adressée dans le service le 5 juin 1972.

- A son entrée dans le service, elle présentait une hépatomégalie (la scintigraphie hépatique a montré des lacunes suggestives de métastases) et une ascite gélatineuse.

- La malade subit 2 cures de Mitomycine C (10 mg en perfusion intra-veineuse quotidienne pendant 3 jours) associée à 2 gr de 5 F.U. (les 2 jours suivants), à des intervalles de 20 jours.

- Une chimiothérapie locale à base de Degranol 3 fois par semaine est également prescrite.

- Au bout de deux mois de traitement, les douleurs rétrocedent, l'état général s'améliore; mais on ne note aucune régression de l'hépatomégalie, par contre l'ascite a nettement régressé.



Ce traitement a permis à la malade de quitter le service dans un état relativement bon.

Mais elle devait décéder à son domicile quatre mois après sa sortie.

Observation n° 37

Mme D.. Aïcha, âgée de 35 ans, a subi en septembre 1973 une ovariectomie. L'examen histologique de la pièce opératoire a conclu à un ~~o~~ysto-
carcinome.

Cette malade nous a été adressée en décembre 1973, présentant une ascite (périmètre abdominal : 90 cm), un blindage pelvien au dessus de la symphyse pubienne.

- Il n'existait ni métastases hépatiques, ni ganglionnaires.

- La malade a reçu 3 séries de Mitomycine C par voie intra-veineuse et une chimiothérapie locale (Dégranol). Après une dose totale de 90 mg de Mitomycine injectée en 3 séries de 3 jours, l'examen s'est modifié.

L'ascite a nettement regressé (périmètre abdominal : 70 cm), l'excavation pelvienne semble libre.

On a pu noter également une amélioration notable des troubles fonctionnels : disparition des douleurs et nette amélioration de l'état général.

- D'autre part la tolérance hématologique a été satisfaisante.

- La malade suit toujours son traitement d'entretien (2 mg/jour de Mitomycine en séries de 3 jours) qu'elle supporte très bien. Elle a reçu en tout à ce jour 108 mg de Mitomycine C . Elle est en excellent état général 8 mois après le début du traitement.



2) Cancers du rein

Nous avons traité un épithélioma du rein à cellules claires. Cette tumeur est en général insensible aux traitements chimiques habituels, mais son évolution ordinairement lente, malgré ses métastases disséminées, peut, dans certains cas, faire croire à l'utilité de ces thérapeutiques.

Observation n° 38

Mr. B... Ahmed, âgé de 52 ans a subi en janvier 1970 une néphrectomie gauche suivie d'une radiothérapie.

Un an plus tard, date à laquelle il nous est confié, on note une récurrence locale sous forme d'une tumeur de l'hypochondre gauche donnant le contact lombaire.

D'autre part, apparaissent des métastases hépatiques et pulmonaires.

Nous le mettons à un traitement double :

- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours.

Dans un premier traitement d'attaque, il reçoit 30 mg de Mitomycine C et 2 gr de 5 F.U.

Au prix d'une toxicité importante avec diarrhée et vomissements et leucopénie, on peut constater une régression radiologique partielle des métastases pulmonaires.

Le malade reçoit un traitement d'entretien : 20 mg de Mitomycine C et 2 gr de 5 F.U. par cures pendant 4 mois.

Au terme de ces 5 cures, on a pu noter une stabilisation de la tumeur rénale, une régression des métastases pulmonaires.

Sur le plan subjectif, la chimiothérapie a entraîné une atténuation des douleurs qui a permis de baisser la posologie des antalgiques.



CANCERS DE LA SPHERE O.R.L.

Deux de nos malades atteints d'un cancer de la sphère O.R.L. requrent de la Mitomycine C.

Observation n° 39

Mr. S... Miloud, âgé de 53 ans, nous est adressé, en novembre 1971, pour une énorme adénopathie sous angulo-maxillaire.

L'examen oto-rhino-laryngologique pratiqué, révèle une vaste ulcération du sillon gloss-épiglottique avec extension à l'épiglotte. La biopsie pratiquée montra un épithélioma épidermoïde différencié mature.

- Une irradiation de 2500 rads entraîne une fonte de la tuméfaction cervicale.

- En avril 1972, le malade est à nouveau hospitalisé dans notre service pour récidence ganglionnaire (adénopathie sous angulomaxillaire de la taille d'un œuf).

Il est alors mis à la Mitomycine C à la dose de 10 mg par jour pendant 5 jours, soit un total de 50 mg.

Dix jours après la fin de la première cure, une aggravation survient avec l'apparition de nodules dermiques jugaux et d'une protrusion de l'œil gauche s'accompagnant d'intenses douleurs. L'adénopathie demeure inchangée.

D'autre part, malgré une dose de 50 mg de Mitomycine C, nous n'avons obtenu aucun effet antalgique.



Observation n° 40

Mr D... Brahimi, âgé de 59 ans, nous est adressé en mars 1973 pour un épithélioma malpighien spino-cellulaire de la face interne de la joue droite et de la commissure inter-maxillaire.

Avant son hospitalisation dans notre service, il avait reçu une irradiation de 3000 rads.

A son entrée dans le service, il présentait de violentes douleurs. L'examen clinique mettait en évidence, au niveau de la face interne de la joue droite, une tumeur bourgeonnante et ulcérée, et des adénopathies cervicales controlatérales.

La cure de Mitomycine C (50 mg en 5 jours) s'est soldée par un échec : on ne nota aucune régression de la tumeur ; les adénopathies demeurèrent inchangées.

Une semaine après l'arrêt de ce traitement, on ne constatait aucune amélioration fonctionnelle : les névralgies étaient toujours aussi violentes.

De plus, il présenta une thrombopénie et une leucopénie marquées à la fin de la cure.

Il faut aussi signaler que ce malade était sujet à des vertiges au cours de la chimiothérapie.



Résultats	Objec- tifs		Regression objec- tive supérieure à 50 %	Regression objec- tive inférieure à 50 %
	Subjec- tifs			
Toxicité	autre			Diarrhée et vomissements
	Hémato- logie			Leucopénie
Traitement antérieur		Ovariectomie	Ovariectomie	Nephrectomie gauche + radio- thérapie
Traitement associé		5 F.U. + Degranol	Degranol	5 F.U.
Métastases		Métastases hépatiques + ascite	0	Métastases hépatiques + pulmonaires
Type Histologique		Cystadénocarcinome papillaire	Cystocarcinome	Epithélioma à cellules claires
Localisation primitive		Ovaire	Ovaire	Rein
Sexe Age		F 43 ans	F 35 ans	H 52 ans
Observations N°		36	37	38

	Résultats		
	Objec- tifs	Subjec- tifs	
Toxicité	autre	0	0
	Hémato- logie	0	Vertiges
			Thrombopénie + leucopénie
Traitement antérieur	Radiothérapie		Radiothérapie
Traitement associé	0		0
Métastases	épiglotte + métastases ganglionnaires		Métastases ganglionnaires
Type Histologique	ema épidermoïde différentié mature		ema malpighien spino-cellulaire
Localisation primitive	sillon glosso-épiglottique		face interne de la joue
Age Sexe	53 ans H		59 ans H
Observations N°	39		40

LES TUMEURS BRONCHO - PULMONAIRES

Ces tumeurs nous laissent bien souvent démunis sur le plan thérapeutique.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'effet de la Mitomycine C sur de telles localisations. Trois de nos malades porteurs de carcinomes bronchiques ont été inclus dans notre étude.

Observation n° 41

Mr. D.. Saïd, âgé de 33 ans est hospitalisé en janvier 1973 pour cancer broncho-pulmonaire du lobe supérieur gauche avec métastases osseuses de l'épaule droite (atteinte ostéolytique de la tête humérale propagée à la cavité glénoïde sous jacente) et ganglionnaires.

Le diagnostic radiologique a été confirmé par la vision, en bronchoscopie, d'un bourgeon de l'apicale du lobe supérieur gauche dont la biopsie n'a pu être réalisée.

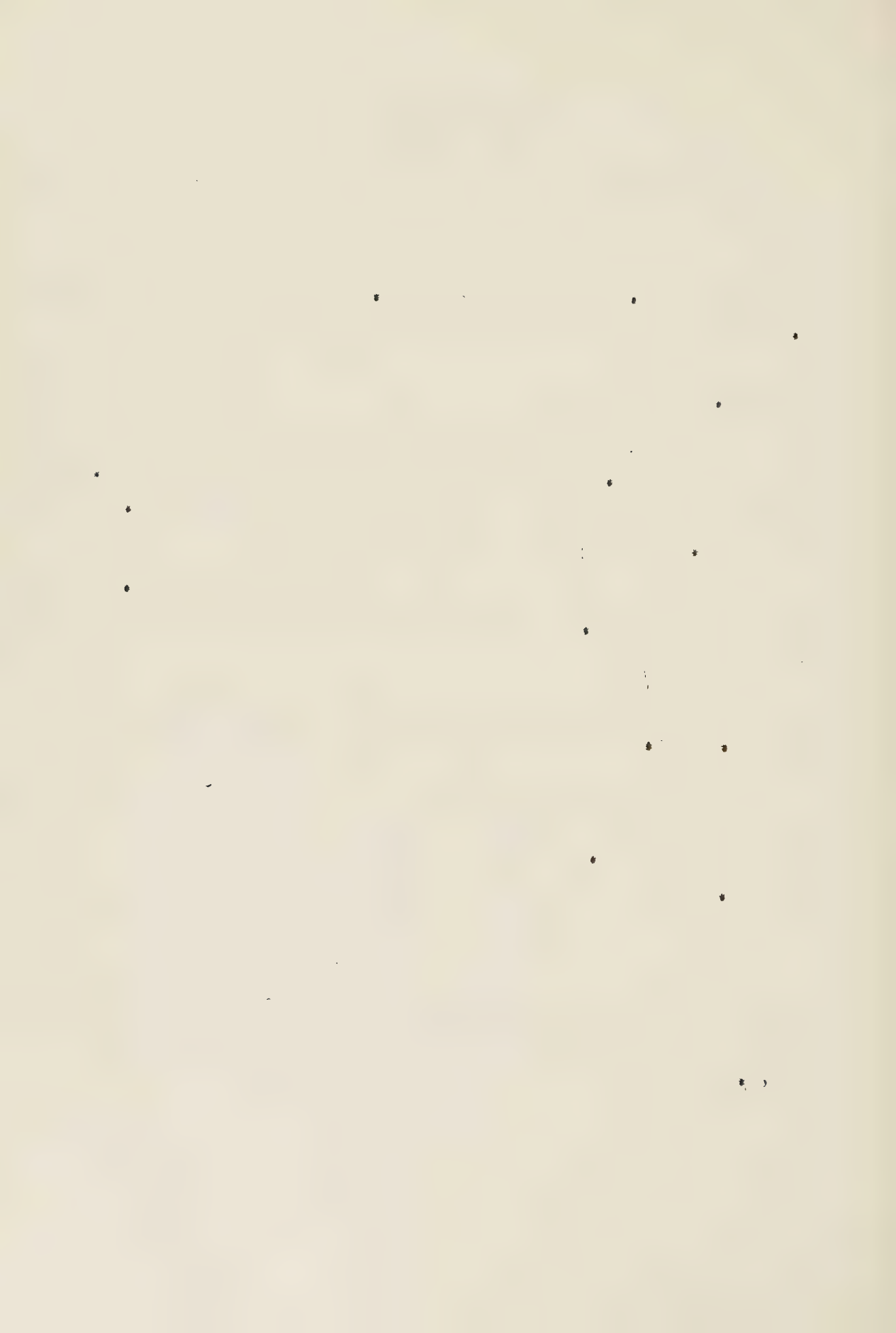
Cependant la biopsie d'un ganglion sus-claviculaire confirmait le diagnostic, montrant l'envahissement par un carcinome épidermoïde.

Aucune exérèse chirurgicale n'était possible, et, seules, une radiothérapie a but antalgique sur l'épaule droite et une chimiothérapie par voie intra-veineuse, ont pu être entreprises.

La chimiothérapie, en cures discontinues, associait :

- Oncovin : 2 mg/jour en perfusion IV pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours.

Malgré une toxicité hématologique importante (leucopénie), l'évolution de la maladie n'a été que très peu freinée par cette thérapeutique : les images radiologiques persistaient aux dimensions initiales malgré 3 cures.



En mai 1973, apparaît une autre opacité hilare supra cardiaque à grand axe longitudinal.

En juin 1973, s'installe progressivement une paraplégie avec incontinence d'urines, l'examen clinique laissant supposer une métastase rachidienne vraisemblable en raison de la palpation douloureuse des apophyses épineuses (cette métastase n'a pu être confirmée radiologiquement en raison de l'état grabataire du malade).

Le malade décède en juillet 1973 dans un tableau de défaillance cardio-respiratoire.

Observation n° 42

Chez Mr. M... Mhammed, âgé de 45 ans, on découvre, à la suite d'hémoptysies répétées, une opacité suspecte du segment apical du poumon droit.

La biopsie pratiquée lors de la bronchoscopie montre un épithélioma épidermoïde.

En raison d'importantes hémoptysies, ce malade est écarté du protocole normal d'irradiation et est soumis à une polychimiothérapie :

- Oncovin : 2 mg/jour pendant 2 jours,
- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 3 jours,
- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours.

Une semaine après l'arrêt de ce traitement, on ne constate qu'une amélioration fonctionnelle avec disparition des douleurs dorsales; la disparition des hémoptysies semble liée à la chimiothérapie, le traitement symptomatique ayant été modéré.

Mais on ne note aucune régression de la lésion.



Une deuxième cure de chimiothérapie est entreprise 20 jours après, sans aucune amélioration de l'image radiologique.

Le malade présenta alors des troubles du comportement qui ont fait interrompre la chimiothérapie.

L'enquête clinique n'a pu déterminer si les troubles neuro-psy-chiques étaient en rapport avec une métastase cérébrale ou avec une toxicité chimiothérapique comme cela peut se voir après administration d'Oncovin.

Le malade devait décéder 3 mois après le début du traitement.

Observation n° 43

En octobre 1972, a été découverte chez Mr. A.. Youcef, âgé de 54 ans, hypertendu et insuffisant respiratoire, une opacité apicale (de la taille d'une orange), du pœumon droit.

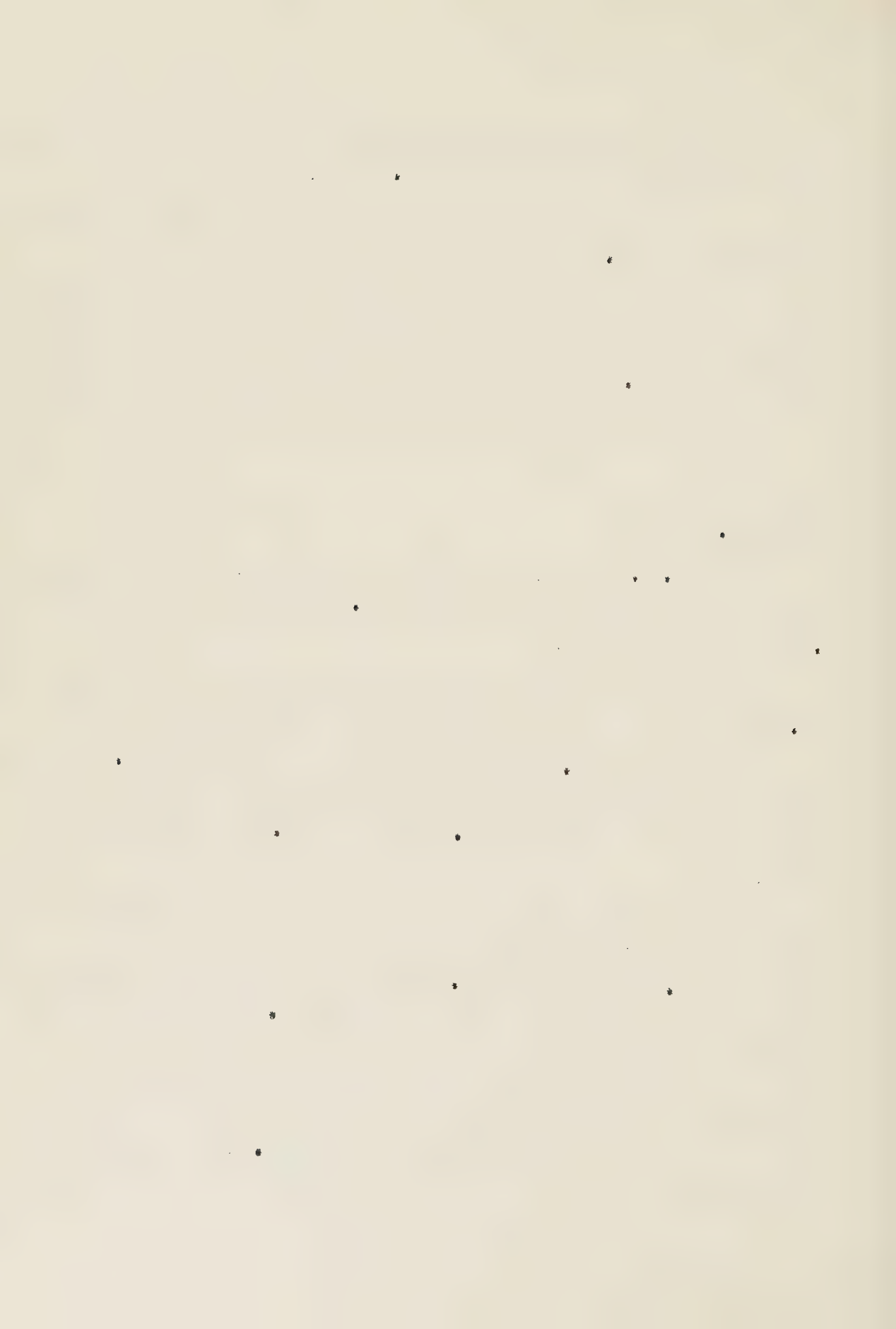
Une bronchoscopie avec aspiration et biopsie a été pratiquée : la biopsie bronchique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome malpighien.

L'état cardio-vasculaire du malade et l'extension lésionnelle ont fait recuser le chirurgien; l'insuffisance respiratoire a fait reculer le radiothérapeute. Le malade est alors mis à une association polychimiothérapique.

Ce malade a reçu, entre novembre 1972 et mai 1973, 150 mg de Mitomycine C en 5 séries de 3 jours et 10 gr de 5 Fluoro-Uracile. On a d'abord observé sur les radiographies une regression de l'image pulmonaire après la deuxième série, puis cette image, à nouveau, a augmenté après la fin de la quatrième série.

Il est à noter qu'en cours de traitement est apparu un purpura petechial lié à une thrombopénie.

Le malade est décédé en oedème aigu du pœumon 20 jours après l'arrêt du traitement.



Résultats	Objec- tifs	Echec total	0	Regression objective inférieure à 50 %
	Subjec- tifs	0	++	++
Toxicité	autre			Purpura pétéchial
	Hémato- logie	Leucopénie		Thrombopénie
Traitement antérieur		0	0	0
Traitement associé		Oncovin	Oncovin + 5 F.U.	5 F.U.
Métastases		épaule contro- latérale + ganglionnaire	Cérébrales	0
Type Histologique		Carcinome épidermoïde	Epithélioma épidermoïde	Carcinome malpighien
Localisation primitive		Cancer Broncho-pulmonaire	Cancer Broncho-pulmonaire	Cancer Broncho-pulmonaire
Age Sexe		33 ans H	45 ans H	54 ans H
Observations N°		41	42	43

B/ LES HEMOPATHIES MALIGNES

-- Leucémies myéloïdes chroniques

- Sarcomes ganglionnaires



LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

A la suite d'essais cliniques antérieurs effectués sur des malades atteints de leucémies myéloïdes chroniques, il nous a paru intéressant de traiter 3 de nos malades par la Mitomycine C.

Observation n° 44

Mr. M... Mohammed, a reçu de la Mitomycine C à la première rechute d'une leucémie myéloïde chronique, traitée avec succès un an auparavant par radiothérapie splénique et Myleran.

A son entrée dans le service, il présentait un état général relativement bon, en dehors d'un amaigrissement de 3 kgs depuis un mois. Il était apyrétique.

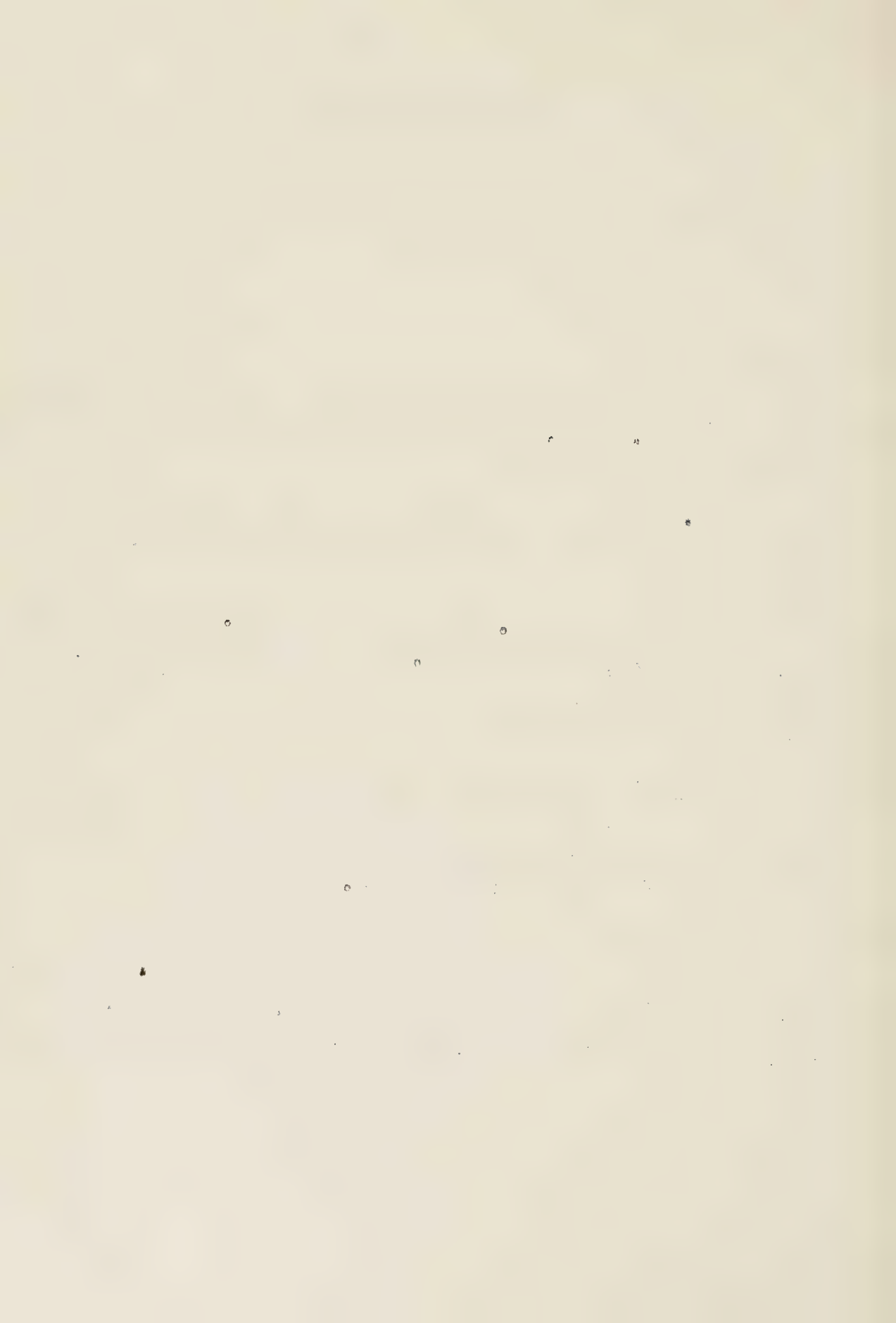
A l'examen clinique on pouvait noter une splénomégalie de type III, ferme, non douloureuse, et des micro-adénopathies sous angulo-maxillaires, axillaires et inguinales. Il n'existait pas d'hépatomégalie.

Posologie : Dose totale de Mitomycine C : 220 mg :

- deux cures : une cure d'attaque de 130 mg en 13 jours (10 mg par jour en perfusion intraveineuse),
- cure " d'entretien " totalisant 90 mg.

Efficacité :

- la première cure a une efficacité hématologique remarquable : les globules blancs passent de 66.300 à 18.000 en 13 jours. En 13 jours, le résultat clinique est bon, mais un débord splénique modéré persiste.



Trois mois plus tard, une nouvelle poussée s'amorce (42.000 G.B.). La prescription mensuelle de 30 mg de Mitomycine C pendant 3 mois n'empêche pas l'augmentation progressive des globules blancs de 42.000 à 68.000. C'est le début de la phase d'acutisation terminale qui va se prolonger pendant un mois.

La tolérance du produit, tant sur le plan clinique que biologique, a été bonne.

Conclusion : disparition de l'efficacité de la Mitomycine C au cours de la deuxième cure.

Observation n° 45

Mme B... Moukheir, âgée de 47 ans, a reçu de la Mitomycine C comme traitement initial d'une leucémie myéloïde chronique.

Posologie : dose totale de Mitomycine C : 140 mg.

- Deux cures : une cure d'attaque de 90 mg en 9 jours (10 mg/j) en perfusion intraveineuse), une deuxième cure d'entretien de 50 mg.

Efficacité : la première cure est prescrite devant une hépato-splénomégalie et 280.000 G.B. (dont 43 % sont des éléments myéloïdes).

Après la troisième injection, les G.B. descendent à 65.000.

- Trois jours plus tard, les G.B. sont à 52.000.

Cette première cure établit ainsi un état d'équilibre, qui n'est cependant pas une remission puisque les G.B. oscillent entre 40.000 et 50.000.

Cette première cure n'a eu aucune efficacité sur la splénomégalie. Une radiothérapie splénique est faite : la splénomégalie a alors complètement disparu.

- La rechute survient 9 mois plus tard (G.B. à 130.000), et se précise ultérieurement devant l'inefficacité de la Mitomycine C (50 mg) sur

cette deuxième poussée, on entreprend une cure de Myleran.

Il est à noter l'apparition, lors de la première cure, d'une crise de colique néphrétique par lyse leucocytaire.

Observation n° 46

Chez Mr. S...Salah, âgé de 56 ans, la Mitomycine C a été employée à l'occasion de la première rechute d'une leucémie myéloïde chronique (forme avec hépatomégalie, sans splénomégalie).

Le premier traitement entrepris 2 ans auparavant était à base de Myleran.

Posologie : dose totale de Mitomycine C : 300 mg répartie en 3 cures sur une durée de 6 mois.

Efficacité :

première cure : 100 mg en un mois. De 76.000 les globules blancs tombent à 14.000 : (myélemie à 8 %). Ce résultat a été obtenu au 20ème jour du traitement.

La rechute survient 6 mois plus tard.

Deuxième cure : 120 mg en 12 jours. Les globules blancs passent de 38.000 à 11.000, mais il persiste 14 % d'éléments myéloïdes.

Ce résultat médiocre est obtenu en 12 jours.

La rechute survient le mois suivant.

Troisième cure : 80 mg en 8 jours : la troisième cure sera totalement inefficace car s'amorce progressivement la transformation blastique terminale.

LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

Observations	Dose totale de Mito- mycine C	Nombre de cures	Traitements antérieurs	Traitement associé	Action sur splénomégalie	Action sur leucocytose	Evolution	Accidents
n° 44 1ère rechute de LMC	220 mg	2	Radiothérapie splénique + Myleran	0	Regression quasi-totale	Regression partielle	1 rechute	0
N°45 traitement initial de LMC	140 mg	2	0	Myleran = traitement de relai	0	0 échec	1 rechute	colique néphrétique
N° 46 1ère rechute de LMC	300 mg	3	Myleran	0		0 échec	Transformation blastique	0

Hématologie

Regression complete : normalisation du taux de G.B.

Regression partielle : un certain degré de leucocytose persiste (entre 10 et 20.000).

LES SARCOMES GANGLIONNAIRES

Quatre de nos malades entrent dans ce cadre :

- 2 réticulo-sarcomes,
- 2 lymphosarcomes.

Observation n° 47

Mr. O... Ali, âgé de 26 ans, est hospitalisé le 19.7.1971 pour un réticulo-sarcome avec localisation cervicale, sus claviculaire et axillaire droites

A son entrée dans le service, le malade présentait un réticulo-sarcome au stade II : 3 territoires ganglionnaires non contigus, siégeant du même côté du diaphragme, étaient atteints.

En effet, l'examen clinique retrouvait des adénopathies fermes, sensibles, de la taille d'une noix au niveau de la chaîne jugulaire, du creux sus-claviculaire et du creux axillaires droits.

Il n'existait ni splénomégalie, ni hépatomégalie.

Le téléthorax ne montrait pas d'adénopathies médiastinales.

Les ganglions des territoires iliaques et lombaires explorés par la lymphographie isotopique n'étaient pas envahis.

L'état général à l'entrée était médiocre : le malade était amaigri, fébrile (fièvre oscillante) présentait des sueurs profuses.

Une polychimiothérapie est mise en route après résultat de la biopsie (réticulo sarcome réticulocytaire).

- Endoxan : 1 g/jour en IV le premier jour,
- Velbé : 10 mg IV le 2ème jour,
- Mitomycine C : 10 mg IV le 3ème jour, 4ème et 5ème.

Après deux cures discontinues de polychimiothérapie, on constata une ulcération des adénopathies cervicales dues probablement à la Mitomycine C.

Sur le plan subjectif, l'état général semble s'être amélioré : le malade a repris 2 kgs, il est apyrétique. Les douleurs cervicales ont disparu.

Mais l'examen de l'appareil lymphocytaire reste inchangé.

Observation n° 48

Mr. H.. Abdelkader, âgé de 66 ans, est adressé à notre service pour réticulo-sarcome de la région inguinale droite.

A son entrée dans le service, il présentait une tuméfaction irrégulière, dure, ulcérée adhérente au plan profond et à la peau, au niveau de la région inguinale.

C'est une tumeur ovalaire : grand axe : 14 cm - petit axe : 8 cm.

L'examen clinique découvre en outre une infiltration du pubis et un oedème du membre inférieur droit.

Les autres aires ganglionnaires sont libres. La rate n'est pas augmentée de volume. Le téléthorax ne montre pas d'adénopathies médiastinales.

La lymphographie n'a pas pu être pratiquée.

En raison d'une ulcération et d'une infection de la tumeur (ayant nécessité un traitement symptomatique), ce malade fut écarté du protocole normal d'irradiation et fut mis à la Mitomycine C : 10 mg en perfusion intraveineuse par jour pendant 5 jours.

Après deux cures, le malade ne présente aucune amélioration, ni sur le plan subjectif, ni sur le plan objectif.

D'autre part on a pu observer en cours de traitement une réaction urticaire qui a disparu en 24 heures après l'arrêt du traitement et une thrombopénie plus lente à se corriger.

Observation n° 49

Mr. M... Mustapha, âgé de 39 ans, est admis dans notre service pour lymphosarcome avec localisations cervicales, axillaires inguinales bilatérales et abdominales.

A son entrée dans le service, l'examen clinique retrouve un envahissement de tous les territoires ganglionnaires superficiels.

Au niveau de la région hypogastrique, on trouve des tumeurs abdominales multiples, indolentes.

Le téléthorax ne montre pas d'adénopathies médiastinales.

La lymphographie isotopique montre des adénomégalias bilatérales atteignant aussi les ganglions para aortiques.

La scintigraphie hépatique met en évidence un foie très gros, une impregnation hétérogène (image compatible avec une infiltration maligne).

Au terme de ce bilan, une polychimiothérapie est entreprise :

- Mitomycine C : 10 mg/jour pendant 5 jours,

- 5 F.U. : 1 g/jour pendant 2 jours,

en 3 cures discontinues à des intervalles de 20 jours.

Cette chimiothérapie s'est soldée par un échec : en effet on ne nota aucune régression des masses tumorales. L'efficacité sur le plan subjectif fut également nulle. On nota également une toxicité hématologique du produit sous forme d'une thrombopénie.

Observation n° 50

Mr. B. Mohand, âgé de 31 ans, est admis dans le service pour lymphosarcome de type blastique avec localisations cervicales, axillaires inguinales.

A son entrée dans le service, le malade présentait une atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique sans atteinte viscérale. D'autre part on ne notait pas de signes d'atteinte de l'état général : pas de fièvre, pas de sueurs, pas d'amaigrissement. (stade III A).

La lymphographie isotopique montrait des adénomégalias bilatérales et symétriques.

Le malade reçut une polychimiothérapie associant :

- Endoxan : 1 g/jour le 1er jour,
- Velbé : 10 mg/jour le 2ème et 3ème jours,
- Methotrexate : 20 mg/jour le 4ème, 5ème jours,

pendant deux semaines.

La survenue d'une leucopénie à 2300 GB empêche la poursuite du traitement.

Une fois la leucopénie réparée, le malade est soumis à une radiothérapie qui entraîne une stérilisation thérapeutique transitoire. Cinq mois plus tard, on note une reprise évolutive du processus tumoral : tous les territoires ganglionnaires sont envahis.

La chimiothérapie par la Mitomycine C, entreprise alors, se solde par un échec.

Le malade reçoit 100 mg de Mitomycine C en deux cures séparées par un intervalle de 15 jours (10 mg/jour pendant 5 jours).

Aucune régression des adénopathies n'est constatée.

D'autre part l'état général qui était médiocre lors de la deuxième hospitalisation, décline rapidement et le décès survient.

Résultats	Objec- tifs	0	0	0	0
	Subjec- tifs	++	0	0	0
Toxicité	autre	Ulcération des adénopathies	Réaction urtica- rienne	0	0
	Hémato- logie	0	Thrombopénie	Thrombopénie	Leucopénie
Traitement antérieur		0	0	0	Endoxan-Velvé Methotrexate
Traitement associé		Endoxan- Velbé	0	5 F.U.	0 Radiothérapie
Métastases				Métastases hépatiques	
Type Histologique		Réticulo-sar- come, réticulo- cytaire	Réticulo- sarcome	Lympho sarcomes	lympho-sar- come de type blastique
Localisation primitive		Ganglionnaire	Ganglionnaire	Ganglionnaire	Ganglionnaire
Age		26 ans	66 ans	39 ans	31 ans
Sexe		H	H	H	H
Observations N°		47	48	49	50

III/ RESULTATS ET COMMENTAIRES

L'appréciation de l'action propre de la Mitomycine C, lorsque sa prescription s'intègre dans un plan de traitement complexe, est un écueil considérable, souvent signalé dans les travaux antérieurs à notre expérience.

Pour notre part, nous ne minimisons pas cette difficulté qui aurait pu être particulièrement surmontée par l'étude comparative de deux séries de protocoles thérapeutiques s'adressant à des localisations similaires de la maladie cancéreuse. Mais ce partage, souhaitable pour la rigueur de l'étude statistique des résultats, aboutirait sur le plan de la réalisation pratique, à refuser à une partie des malades le bénéfice de l'action thérapeutique de la Mitomycine C, authentifiée par des travaux cliniques multiples.

D'autre part il ne nous a pas paru possible de procéder à une étude comparative des observations antérieures à notre travail et relatives à des localisations néoplasiques soumises à un autre protocole thérapeutique. En effet la modification des protocoles thérapeutiques ne pouvait permettre une étude comparative valable entre les observations antérieures à notre travail et celles ayant fait l'objet de notre étude.

Nous ne méconnaissons pas la marge de difficulté de l'évaluation de l'action propre de la Mitomycine C.

A l'instar des travaux qui nous ont guidé, nous nous sommes basés sur un certain nombre de critères qui se sont efforcés d'être aussi objectifs que possible.

- Ces critères comportaient tout d'abord l'appréciation de la modification de volume de la tumeur par l'examen clinique dans certains cas, (rectum) par la radiographie et autant que possible par l'endoscopie.

- L'effet sur les métastases était recherché : regression d'un ganglion de Troisier, mesure du périmètre abdominal en cas d'ascite.

- Enfin dans tous les cas, même lorsqu'il n'y avait pas d'amélioration objective, nous avons noté s'il existait une amélioration subjective (reprise de poids, meilleur état général, reprise de l'appetit, diminution de l'asthénie ou encore atténuation ou disparition des douleurs). Ainsi nous avons classé nos résultats en 4 groupes :

1) Regression objective $\geq 50\%$: correspondant à une regression de plus de 50 p. cent de la tumeur. Pour faire ce calcul, on admet comme diamètre moyen de la tumeur, la moyenne des deux diamètres perpendiculaires mesurés avec précision sur le malade (s'il s'agit d'une tumeur superficielle) ou sur des documents radiologiques.

2) Regression objective $< 50\%$: correspond à une stabilisation d'une tumeur en phase évolutive ou à une regression d'une tumeur stable.

3) Amélioration subjective ou échec partiel : sont notés l'action sur le poids, l'état général, les effets sur la fièvre, la douleur, les troubles du transit.

4) Echec total : absence d'amélioration ou aggravation.
Ceci pour une durée d'au moins un mois.

I/ LES RESULTATS

- Les résultats globaux furent les suivants : sur les 50 malades, nous avons observé :

- 12 regressions objectives :
 - . 4 fois supérieures à 50 %
 - . 8 fois inférieures à 50 %
- 16 améliorations subjectives
- 22 échecs totaux.

Sur les 12 regressions objectives, 8 commençaient à se manifester dès la fin de la 2ème cure, soit après injection de 60 à 100 mg de Mitomycine C.

L'amélioration subjective, en général, était notable rapidement après la 1ère cure de Mitomycine C.

A/ Résultats en fonction de la localisation (tableau I)

1) Les cancers digestifs

Nos 35 cancers digestifs se répartissent en :

- 4 cancers de l'oesophage,
- 20 cancers de l'estomac,
- 9 cancers réctosigmoïdiens,
- 2 cancers du caecum.

(a) Les 4 cancers de l'oesophage : ont été jugés inopérables et écartés du protocole d'irradiation.

- Le petit nombre de malades ne permet pas de conclure; on peut toutefois noter un bon résultat sur quatre observations.

(b) Parmi les 20 cancers de l'estomac

- 4 ont été jugés inopérables,
- 9 ont été admis dans notre service pour une récurrence locale après gastrectomie pratiquée antérieurement.
- 7 ont subi une intervention palliative (gastro-entéro-anastomose).

C'est dans cette localisation tumorale que les meilleurs résultats ont été observés : sur 20 malades traités, 6 regressions objectives et 8 améliorations subjectives ont été obtenues.

(c) Parmi les 9 cancers recto-sigmoïdiens :

- 2 malades seulement ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse,
- dans 7 cas, nous avons eu recours à une chirurgie de dérivation.

Sur 9 malades, nous avons obtenu une régression objective et 3 améliorations subjectives.

(d) Les 2 cancers du caecum : ont été hospitalisés dans un état général particulièrement altéré. Dans les 2 cas, l'amélioration fonctionnelle a été nette.

Ainsi, dans l'ensemble, nous obtenons des résultats assez modestes, mais tout de même encourageants : 8 fois sur les 35 cas envisagés, nous avons une amélioration objective, mais très éphémère; 13 fois une légère amélioration subjective.

Si nous dressons un premier bilan des résultats obtenus dans la sphère digestive, nous constatons 8 résultats objectifs : chez 23 pour cent des malades, nous avons eu une réponse, ce qui est un résultat encourageant.

2) Les cancers génito-urinaires

Nos 3 cancers de la sphère génito-urinaire se répartissent ainsi :

- 2 cancers de l'ovaire,
- 1 cancer du rein : récurrence locale après néphrectomie,
- 2 régressions objectives ont été obtenues.

Nous ne pouvons pas juger sur nos rares cas de l'efficacité de la Mitomycine C dans les cancers de l'ovaire, mais les résultats encourageants obtenus par les auteurs étrangers nécessiteraient une étude sur un plan plus étendu.

3) Les cancers de la sphère O.R.L.

Nos deux malades étaient atteints d'un cancer de la joue et d'un cancer du sillon glosso-épiglottique au dessus de toute autre thérapeutique et présentaient des métastases ganglionnaires.

Nous n'avons constaté aucune amélioration : les résultats des auteurs étrangers sont plus optimistes. Dans une étude américaine les auteurs MOORE et BROSS (39) ont 9 réponses objectives pour 30 malades.

4) Parmi les 3 tumeurs broncho-pulmonaires

- 2 malades étaient déjà porteurs de métastases (osseuse et cérébrale).
- Aucun des 3 malades n'avait subi de chirurgie d'exérèse.
- Les 3 malades ont été écartés du protocole d'irradiation.

Sur les 3 cas traités, nous avons obtenu une regression objective inférieure à 50 %.

Si on peut parler de demi-succès dans notre étude personnelle, examinons les résultats des auteurs étrangers.

KENIS et STRYCKMAN (46) ont traité 16 cancers du pounon par la Mitomycine C, ils ont enregistré 6 résultats objectifs.

5) Nos 7 hémopathies se divisent en

- 3 leucémies myéloïdes chroniques,
- 4 hématosarcomes.

Les 3 cas de leucémie myéloïde en phase chronique ont reçu de la Mitomycine C à titre de traitement d'attaque.

La leucémie myéloïde chronique était, dans 2 cas, classique dans son aspect hématologique et médullaire. Une seule observation se différenciait cliniquement par une absence de splénomégalie.

La Mitomycine C a été entreprise, comme premier traitement de la leucémie myéloïde chronique dans un cas, tandis que 2 fois, elle a été prescrite lors d'une deuxième poussée.

Nous avons enregistré 2 résultats défavorables et un résultat favorable : l'amélioration a duré 3 mois.

Nous ne pouvons pas juger sur nos rares cas de l'efficacité de la Mitomycine C . Mais des travaux antérieurs, nous pouvons retenir l'efficacité thérapeutique de ce produit dans la leucémie myéloïde chronique.

J. OLMER et B. GABRIEL, à Marseille (47) ont utilisé la Mitomycine C chez 21 malades atteints de leucémie myéloïde chronique. L'obtention de 18 résultats favorables nous paraît être le garant de l'efficacité de ce produit.

Mais la courte durée de la remission (entre 3 et 5 mois) constitue une insuffisance de cette modalité thérapeutique.

Les 4 malades porteurs de sarcomes ganglionnaires, inclus dans cet essai, avaient été antérieurement traités soit par radiothérapie, soit par chimiothérapie, mais aucun n'avait antérieurement reçu de Mitomycine C. Le traitement effectué dans cette série était à visée uniquement palliative.

Nous avons relevé 3 échecs totaux et une amélioration subjective.

Il est bien difficile de conclure sur une série aussi limitée. Un seul malade de la série a reçu en association de la radiothérapie : la grande sensibilité des lymphoréticulosarcomes aux rayons X est bien connue.

On peut considérer que les 3 malades traités par la Mitomycine C seule reflètent le mieux les résultats de l'essai dans le domaine des lymphoréticulosarcomes.

Tableau I : Localisations et Résultats

Localisations	Nombre de malades			R é s u l t a t s			
	H	F	Total	RO $\geq$ 50%	50 $<$ 50%	EP	ET
Oesophage	2	2	4	1			3
Estomac	20		20	1	5	8	6
Rectum - canal anal jonction recto-sigmoï- dienne	9		9	1		3	5
Caecum	2		2			2	
Ovaires		2	2	1		1	
Rein	1		1		1		
Tumeurs de la sphère O.R.L.	2		2				2
Tumeurs broncho-pulmonaires	3		3		1	1	1
Leucémies myéloïdes chroniques	2	1	3		1		2
Sarcomes ganglionnaires	2	2	4			1	3
Total...	43	7	50	4	8	16	22

R.O. : regression objective

E.P. : échec partiel ou amélioration subjective.

E.T. : échec total.

B/ Résultats en fonction de l'histologie

En ce qui concerne les tumeurs solides, les regressions ont été observées :

- 2 fois dans le cas d'épithélioma épidermoïde (sur 9 malades traités)
- 8 fois dans le cas d'épithélioma glandulaire (sur 32 malades traités)
- l'autre regression est survenue chez un malade porteur d'un schwannome dégénéré de l'estomac.

C/ Résultats en fonction de la dose de Mitomycine C (tableau II)
administrée par voie générale, c'est à dire intraveineuse.

Pour une dose totale injectée comprise entre 50 et 100 mg, aucune regression objective n'a été obtenue. Mais 9 améliorations subjectives ont été enregistrées.

Pour une dose totale injectée comprise entre 100 mg et 150 mg, 7 regressions sur 12 et 5 améliorations subjectives.

Pour une dose totale injectée supérieure à 150 mg, 5 regressions objectives sur 12, et 2 améliorations subjectives.

Dose totale de Mitomycine C	Nombre de malades	Regression objective	Amélioration subjective	Echec total
50 - 100 mg	25	0	9	14
100 - 150 mg	16	7	5	4
Dose supé- rieure à 150 mg	9	5	2	2

Tableau II :

Résultats en fonction de la dose totale
de Mitomycine C

Si la différence entre les deux derniers groupes n'est pas significative, par contre la différence des résultats obtenus par injection d'une dose totale supérieure à 100 mg et ceux obtenus par injection de 50 à 100 mg de Mitomycine a une valeur significative.

Ceci tend à prouver que plus on peut injecter une dose élevée, plus on a de chance de voir regresser la tumeur. La Mitomycine C est un produit toxique, mais la toxicité de la Mitomycine ne semble pas être fonction de la dose totale administrée quand le produit est administré en cures discontinues.

D/ Résultats en fonction du Mode d'administration (tableau III).

Les résultats semblent meilleurs dans les traitements comportant une seule injection de 10 mg/jour pendant 3 jours : en effet 7 sur les 12 regressions objectives ont été enregistrées. Mais l'analyse statistique des résultats n'est pas significative.

Le choix de cette modalité thérapeutique s'est fait à une période où nous avons associé la Vincristine (comme synchroniseur à la Mitomycine C).

II/ ETUDE DE LA TOXICITE DE LA MITOMYCINE C

L'utilisation de la Mitomycine C seule, ou son association à une polychimiothérapie a amené, au cours de notre expérimentation clinique, un certain nombre d'incidents.

	Nombre de malades	Regression objective supérieure à 50%	Regression objective inférieure à 50 %	Amélioration subjective	Echec total
Injection de 2 mg/jour pendant 5 jours tous les 15 jours	2	0	0	1	1
Injection de 6 mg/jour pendant 5 jours tous les 15 jours	6	0	1	2	3
Injection de 10 mg/jour pendant 3 jours tous les 15 jours	23	3	4	6	10
Injection de 10 mg/jour pendant 5 jours tous les 20 jours	16	1	2	7	6
Injection de 10 mg/jour pendant 10 à 13 jours	3	0	1	0	2

Tableau III : Résultats en fonction du mode d'administration

Outre la toxicité hématologique que nous reverrons, les incidents que nous avons rencontré au cours du traitement sont :

- une asthénie : elle est apparue dans 8 % des cas, surtout nettement dans l'association comportant Mitomycine C et polychimiothérapie. L'asthénie apparaît avec anorexie, sans baisse de l'état général; cette asthénie est passagère et est corrigée en une à deux semaines par des transfusions de sang frais,

- une fois, un clocher fébrile au décours d'une injection,
- des troubles digestifs : 4 fois nous avons noté, nausées, vomissements et diarrhée.
- Une fois une stomatite,
- une fois une réaction urticarienne,
- une fois un purpura pétéchiial.

Certains autres signes peuvent avoir été dus au traitement, mais nous n'en avons aucune certitude.

- Une colique néphrétique apparue au decours du traitement par la Mitomycine C chez un malade atteint de leucémie myéloïde chronique.

- La survenue d'une ulcération d'adénopathies chez un malade porteur d'un sarcome ganglionnaire.

- L'apparition de vertiges au cours du traitement chez un malade atteint d'un cancer de la sphère O.R.L.

Toxicité hématologique

- 19 malades sur 50 ont présenté au cours ou au decours du traitement des signes de toxicité hématologique touchant une ou plusieurs lignées. Les accidents sanguins observés le plus fréquemment ont été de trois ordres :

- leucopénie isolée,
- thrombopénie isolée,
- leucopénie associée à une thrombopénie.

Cette toxicité hématologique a consisté :

- une fois en une anémie,
- huit fois en une leucopénie isolée portant presque exclusivement sur les polynucléaires; 3 fois très marquée ($1000 < \text{GB} < 1500$); 5 fois notable ($2000 < \text{GB} < 2500$).
- Quatre fois en une thrombopénie isolée, 2 fois très marquée (plaquettes inférieures à 55.000); 2 fois notable (plaquettes inférieures à 100.000).
- Cinq fois en une leucopénie et thrombopénie,
- une fois en une pancytopenie terminale.

Les leucopénies, qu'elles soient précoces ou tardives, apparaissent brutalement, sont réparées en 15 à 20 jours, soit par des transfusions de sang frais, soit en utilisant des médicaments leucopoietisants.

Les thrombopénies observées persistent plus longtemps.

1) Toxicité hématologique et modalités d'administration

- Si nous étudions le groupe des malades (2) n'ayant reçu que 2 mg/jour de Mitomycine C pendant 5 jours, nous ne trouvons aucun signe de toxicité sur 2 cas, pour une efficacité elle aussi très peu importante (une amélioration subjective).

- Parmi ceux qui ont reçu 6 mg/jour pendant 5 jours, nous avons noté une leucopénie avec un résultat positif 3 fois (une régression objective et 2 améliorations subjectives).

- Pour une injection de 10 mg/jour pendant 3 jours (23 malades), nous obtenons une grande fréquence de toxicité (12 fois) et d'efficacité (7 regressions objectives, 6 améliorations subjectives).

Dans le groupe de ceux qui ont reçu une injection de 10 mg/jour pendant 5 jours, des signes de toxicité hématologique se retrouvent 6 fois sur 16, pour une efficacité dans 10 cas (3 regressions objectives et 7 améliorations subjectives).

Enfin 3 malades atteints de leucémie myeloïde chronique ont reçu 10 mg/jour pendant 10 à 13 jours. Aucun signe de toxicité hématologique n'a été observé. Une regression objective sur 3 cas a été enregistrée.

2) Toxicité hématologique et dose totale administrée (tableau IV)

Pour une dose comprise entre 50 et 100 mg, 4 fois une toxicité hématologique très marquée, 4 fois notable, a été notée sur les 25 traitements réalisés, soit dans 32 % des cas.

Pour une dose comprise entre 100 et 150 mg, 3 fois la toxicité fut très marquée, 4 fois notable, soit dans 43 % des cas.

Pour une dose supérieure à 150 mg, sur les 9 traitements, la toxicité est apparue dans 44 % des cas, une fois très marquée, 3 fois notable.

Dose totale de Mitomycine C	Nombre de malades	T o x i c i t é Hématologique			Nulle
		Très marquée	Notable	Pourcentage	
50 à 100 mg	25	4	4	32 %	17
100 à 150 mg	16	3	4	43%	9
Dose supérieure à 150 mg	9	1	3	44%	6

Tableau IV : Toxicité hématologique en fonction de la
dose totale administrée

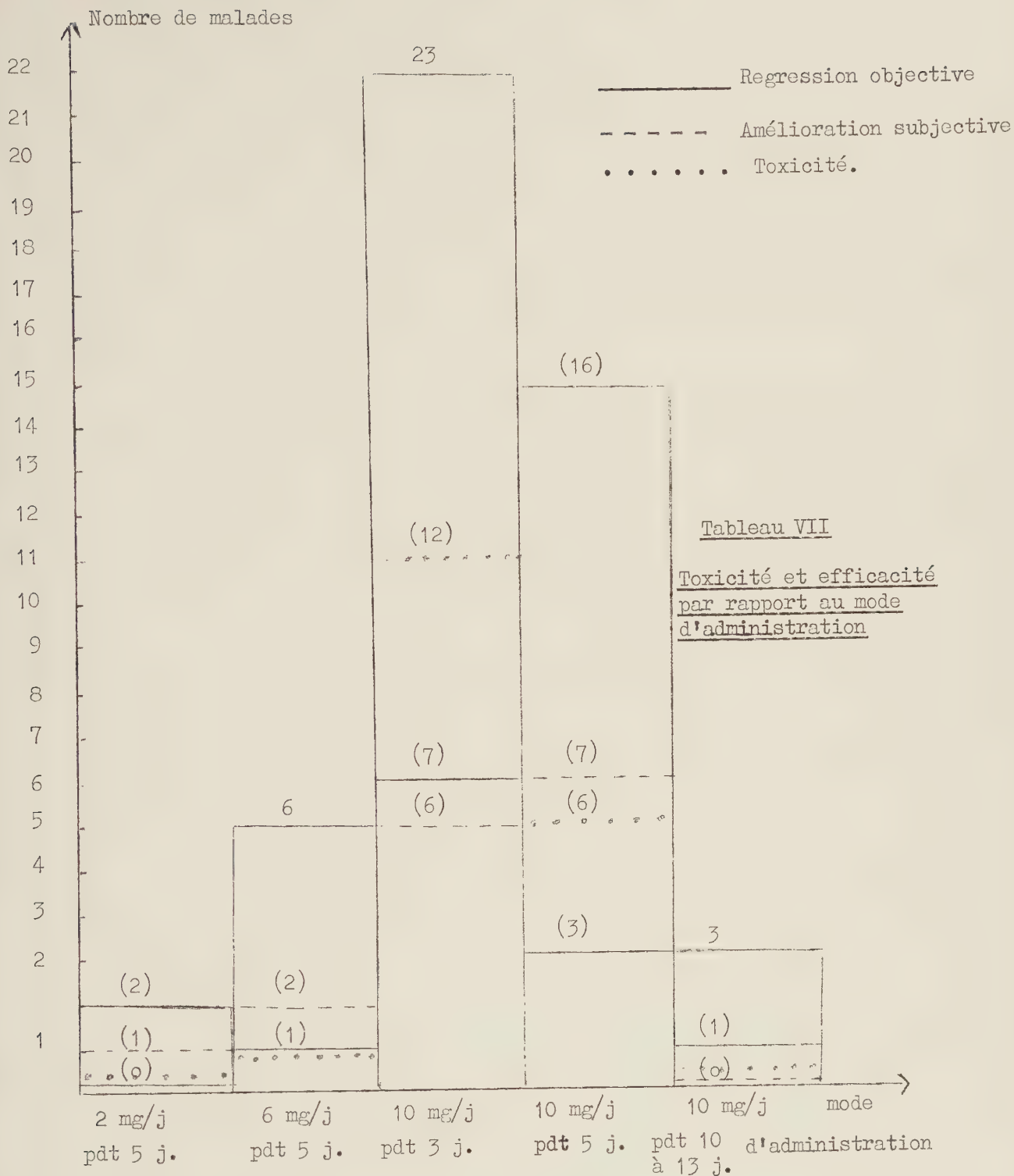
Dose totale de Mitomycine C	Nombre malades	Regression objective	Amélioration subjective	Echec total	Toxicité hématologique
50-100 mg	25	0	9	14	8 (32 %)
100-150 mg	16	7	5	4	7 (43 %)
Dose supé- rieure à 150 mg	9	5	2	2	4 (44%)

Tableau V : Résultats et toxicité en fonction de la dose
totale de Mitomycine C

	Nombre de malades	R.O. *	Amélioration subjective	Echec total	Toxicité hématologique
injection de 2mg/jour pendant 5 jours, tous les 15 jours.	2	0	1	1	0
injection de 6 mg/jour pendant 5 jours, tous les 15 jours.	6	1	2	3	1
injection de 10 mg/j pendant 3 jours, tous les 15 jours.	23	7	6	10	12
injection de 10 mg/j pendant 5 jours, tous les 20 jours.	16	3	7	6	6
injection de 10 mg/j pendant 10 à 13 jours	3	1	0	2	0

Tableau VI : Résultats et toxicité en fonction des modalités
d'administration

(* R.O. : Regression objective)



L'analyse de ces résultats montre que les perturbations hémato-
logiques ne sont pas fonction de la dose totale administrée.

3) Toxicité et efficacité (Tableaux V, VI, VII)

Nous avons étudié la toxicité et l'efficacité de la Mitomycine C; maintenant se pose le problème de savoir s'il existe un rapport entre ces deux actions antagonistes sur le plan du résultat.

Nous ne rapporterons pas ici les résultats qui figurent sur les tableaux V, VI et VII mais seulement les discussions qu'ils suggèrent.

Si nous comparons les pourcentages de toxicité chez les malades pour lesquels nous avons obtenu des résultats objectifs et chez ceux qui n'ont pas répondu à la thérapeutique, nous constatons que dans le premier groupe, nous avons eu 44 pour cent de toxicité et 32 % dans le second.

On voit donc que toxicité et efficacité ne sont pas obligatoirement liées, mais sont fréquemment en relation.

En résumé, dans notre expérience personnelle, le pourcentage global de regressions objectives est de 24 %, les meilleurs résultats étant obtenus dans les cancers de la sphère digestive, les cancers de l'ovaire.

En regardant les résultats globaux des essais rapportés, on retrouve des chiffres allant de 28 % à 40 % d'améliorations objectives pour des séries de 60 à 350 patients traités, les doses et les modalités d'administration étant variables d'un auteur à l'autre.

Nos résultats sont plus modestes que ceux rapportés par l'ensemble de la littérature. Les modestes résultats enregistrés dans ces cancers en phase avancée, nous laissent envisager une utilisation de la Mitomycine C à des stades plus précoces, encadrant l'acte chirurgical pour les cancers opérables, l'irradiation pour les tumeurs radiosensibles.

Quant à la tolérance de la Mitomycine C, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître à cette drogue, une toxicité hématologique importante.

Le pourcentage de signes de toxicité hématologique peut atteindre 57 %.

Cette toxicité porte essentiellement sur les leucocytes et les plaquettes.

Cependant cette toxicité sanguine, bien que sévère est facilement combattue.

De nombreux schémas thérapeutiques ont été proposés. Chacun a ses avantages et ses inconvénients. Il semble bien que celui proposé par M. BRULE (cures de 3 à 5 jours de Mitomycine C toutes les 3 semaines), soit particulièrement à retenir.

Des diverses études consacrées aux associations médicamenteuses, l'association Vincristine - Mitomycine C - 5 Fluoro-Uracile a fait preuve d'une efficacité réelle particulièrement dans les tumeurs de l'estomac.

Tableau VII : Etude comparée de nos résultats et de ceux
de la littérature

Localisations	Nos résultats		Ensemble des résultats de la littérature	
		%		Pourcentage
Oesophage	1/3		6/14	
Estomac	6/20		9/27	
Colon-rectum	1/11		8/23	
Tumeurs génito-urinaires	2/3		5/11	
Tumeurs broncho-pulmonaires	1/3		5/12	
Tumeurs de la sphère O.R.L.	0/2		6/18	
Leucémie myéloïde Chronique.	1/3		13/21	
Sarcomes ganglionnaires	0/4		8/24	
Total.....	12/50	24%	60/150	40 %

II O N C L U S I O N

Le développement de la thérapeutique carcinolytique réside dans la codification des plans de traitements établis par une médecine d'équipe : cette thérapeutique nécessite le concours de plusieurs disciplines et fait appel à l'emploi simultané ou alterné des différentes armes représentées par :

- l'exérèse chirurgicale,
- la radiothérapie,
- la chimiothérapie, l'immunothérapie étant encore au stade expérimental.

- La chirurgie et la radiothérapie permettent de guérir plus d'un tiers des cancéreux.

- Comparé à ces données, le bilan des résultats de la chimiothérapie semble modeste. Mais il ne faut pas se hâter de conclure à un échec de la chimiothérapie, car c'est aux 2/3 des patients, ne pouvant pas être guéris par les deux méthodes précédentes, qu'elle s'adresse. La chimiothérapie n'est entreprise, encore actuellement, que dans les cas où la chirurgie et les radiations sont dépassées par l'évolution de la maladie.

Dans ces conditions, on ne peut attendre de cette thérapeutique, qu'une régression des lésions, une amélioration de l'état général et une prolongation de la survie.

Ces cancers en phase avancée, au dessus de toute thérapeutique à visée curative, englobent les cas vus tardivement et les récidives post-opératoires. La chimiothérapie, à titre palliatif, trouve alors une place de choix dans l'arsenal thérapeutique.

Parmi les nombreux cytostatiques, la Mitomycine C a été employée dans un but uniquement palliatif, sans visée curative.

Il ne s'agit donc pas d'exprimer un pourcentage de guérison, mais d'effets obtenus chez des malades porteurs de tumeurs très avancées et au delà de toutes les thérapeutiques habituelles.

C'est l'expérience initiale de 50 observations, suivies dans le service de Médecine du Centre Pierre et Marie CURIE, que se propose de rapporter notre travail.

I/ Un bref rappel de la chimiothérapie nous a permis de préciser ses principes et de citer les différentes drogues utilisées en pratique cancérologique.

II/ L'étude pharmacologique de la Mitomycine C a retenu notre attention sur plusieurs points:

- La formule chimique et l'étude expérimentale des différents dérivés chimiques,

- le mode d'action de la Mitomycine C,
- l'étude pharmacocinétique,
- et enfin l'expérimentation animale.

III/ Un résumé de la littérature nous a permis de rappeler :

A/ Les principaux travaux cliniques relatifs à la Mitomycine C : nous avons colligé 366 observations.

B/ Les indications de la Mitomycine C : elles ne résultent d'aucun motif pharmacologique, mais des seules connaissances des effets observés empiriquement du produit sur les divers cancers.

IV/ Notre expérience personnelle a été ensuite rapportée avec la présentation de :

1) Notre matériel d'étude: il englobe 50 observations dont 43 tumeurs solides et 7 hémopathies malignes.

2) L'analyse de nos observations : elle met en relief :

- l'extension du processus tumoral,

- le diagnostic anatomo-pathologique,
- les thérapeutiques associées à la Mitomycine C avec leur posologie,
- les effets objectifs et subjectifs enregistrés.

3) Dans nos commentaires : nous avons évoqué les principales difficultés qui nous ont empêché de réaliser une étude comparative de deux séries :

- l'une avec Mitomycine C,
- l'autre sans Mitomycine C.

L'étude analytique des observations nous a permis d'enregistrer les résultats suivants :

Sur les 50 malades, nous avons observé :

- 12 regressions objectives :
 - . 4 fois supérieures à 50 %
 - . 8 fois inférieures à 50 %

(Selon les critères adoptés)

- 16 améliorations subjectives
- 22 échecs totaux.

Sur les 12 regressions objectives, 8 commençaient à se manifester dès la fin de la deuxième cure, soit après injection de 60 à 100 mg de Mitomycine C.

L'amélioration subjective, en général, était notable rapidement après la première cure de Mitomycine C.

Les résultats en fonction des localisations nous ont permis de noter sur 35 tumeurs digestives 8 regressions objectives, sur 3 tumeurs génito-urinaires 2 regressions objectives.

Sur 3 localisations bronchiques, nous avons relevé une regression objective.

Le traitement par la Mitomycine C de 2 tumeurs de la sphère ORL et de 4 sarcomes ganglionnaires s'est soldé par un échec.

Sur 3 leucémies myeloides chroniques, nous avons noté une regression objective. Le domaine d'action de la Mitomycine C parait être particulièrement, les cancers digestifs et les cancers de l'ovaire.

En dehors de ces localisations, il serait intéressant de poursuivre l'essai de ce produit dans les cancers O.R.L. : en effet, de nombreux auteurs ont obtenu des résultats appréciables dans ces cas.

Au total, dans le domaine des tumeurs solides en phase avancée où nous sommes si démunis, la Mitomycine C est d'un apport non négligeable.

Mais les succès enregistrés par la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs malignes en phase avancée, malgré un caractère parfois spectaculaire, sont transitoires.

L'action de la chimiothérapie semble limitée et brève, liée à la difficulté de contrôler par une seule arme thérapeutique un processus tumoral disséminé.

D'autre part, dans le domaine de la chimiothérapie, de nombreuses inconnues restent à élucider.

De la meilleure connaissance du mode d'action des cytostatiques, de leur interférence avec la cinétique des cellules normales et cancéreuses, découleront une meilleure définition des modalités d'administration et une meilleure intégration dans la stratégie thérapeutique des cancers.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - CAPPELAERE P. : La chimiothérapie des tumeurs dites solides. Semaine des Hôpitaux, 1971, 37, 2203-2206
- 2 - CHAUVERGNE J. : Orientations actuelles de la chimiothérapie des cancers. Bordeaux Médical, 1971, 5, 1523-1530.
- 3 - MOYSE P. : Faut-il opérer un cancer avec métastases ? Gazette Médicale, 1973, 8, 1279-1283.
- 4 - CHEIX SERVONNAT F. et coll. : Résultats du traitement des tumeurs solides par association Methotrexate à fortes doses et acide folinique. Semaine des Hôpitaux, 1973, 2, 143-148.
- 5 - EVANS A.E. : Mitomycine C. Cancer chemother. Rep, 1961, 14, 1-9.
- 6 - FRANK W et OSTERBERG A.E. : Mitomycine C. : an evaluation of the Japanese reports. Cancer Chemother Rep, 1960, 9, 114-119.
- 7 - HOERNI B : Immunothérapie des cancers digestifs. Médecine et Chirurgie digestive, 1972, 1, 29-32.
- 8 - MALAISE E.P., CHAUVEL P. : La cinétique des cancers du sein, 1973, 33, 5391-5400.
- 9 - CHAMPEAU M. BRUCHOV P. : Cancer du rectum, journal de chirurgie, 1967, 93, 273-284.
- 10 - CHERID A. : Tumeurs malignes diagnostiquées dans les laboratoires d'anatomie pathologique d'Algérie. Bull. Soc. Med. Afrique Noire, 1971, 14, 375-378.
- 11 - Statistiques des tumeurs malignes diagnostiquées dans les laboratoires d'anatomie pathologique d'Algérie. Bull. Alg. Cancer, 1956, 30, 145-150.

- 12 - WHITTINGTON R.M. : Clinical experience with Mitomycin C. Cancer Chemother Rep, 1970, 54, 195-197.
- 13 - REITEMEIER R.J. : Combination chemotherapy in gastro intestinal cancer. Cancer Rep, 1970, 30 (5) 1425-1428.
- 14 - HATA T., SANO Y, SHIMA T et ROSHI T. : Mitomycin C, a new antibiotic from streptomycetes. J. Antib., 1956, A9, 141.
- 15 - BIANCHI C : Mitomycine C. Minerva Med, 1971, 62, 1469-1474.
- 16 - MATHE G. : La chimiothérapie des cancers (leucémies, hématosarcomes, tumeurs solides). 1 vol, Paris, 1969, Expansion éd.
- 17 - MATHE G : La meilleure chimiothérapie du monde ne peut donner que ce qu'elle peut. Nouvelle Presse Médicale, 1972, 26, 1753-1756.
- 18 - MERIOUA M.A. et MAIRE R. : Les cancers de l'anus et les tumeurs anorectales. Bull. Alg. de Cancer, 1961, 13, 59-77.
- 19 - CONTE M., CONTE-MARTI (Mme) : Les différents types histo-pathologiques de cancers de l'estomac et leur pronostic après gastrectomie. Arch. Mal. App. Digest., 1960, 49, 1141-1156.
- 20 - FERRIER J.P., MOMBERT J. : Les tumeurs malignes du carrefour iléo-caecal. Rev. du Praticien, 1968, 18, 3141-3152.
- 21 - HARA Y et coll. : Determination of Mitomycin C concentration in the blood, especially in case of intra arterial infusion.
" J. Cancer Center, Niigata " 1963, 3, 165-170.
- 22 - ISRAEL L. et CHAHINIAN P. : Le temps de doublement des cancers bronchiques. Revue française d'études cliniques et biologiques, 1969, 14, 703-710.

- 23 - ISRAEL L., DUCHATELLIER M. : Les tumeurs mesurables broncho-pulmonaires comme moyen d'évaluation de la chimiorésistance du coefficient de prolifération cellulaire.
Presse Médicale, 1970, 78, 1137-40.
- 24 - JONES R. : Mitomycin C : a preliminary report of studies of human pharmacology and initial therapeutic trial.
Cancer Chemother Rep, 1959, 2, 3-7.
- 25 - KENIS Y et coll.. : Action de la Mitomycine C sur l'hématopoïèse dans le cancer en phase avancée. " Nouv. Rev. Franç. d'Hemato ", 1964, 4, 15-29.
- 26 - REICH E., SHATKIN A.J., TATUM EL. : Bacteriocidal action of mitomycin C.
Biochem Biophys Acta, 1961, 53, 132-49.
- 27 - MATHE G., POUILLARD P. : Essai clinique de combinaisons chimiothérapiques basées sur la notion de tentative de synchronisation cellulaire. Nouvelle Presse Médicale, 1972, 26, 1757-68.
- 28 - ANSFIELD F.J. : Clinical study of mitomycin C in colo rectal cancer.
Cancer Chemother Rep, 1969, 53, 287-92.
- 29 - BRULE G. : Chimiothérapie des cancers épithéliaux (table ronde).
Cahiers collège Med, 1969, 10, 509-532.
- 30 - GUILLOU J. P. : Thèse Méd. Paris. Contribution à l'étude de la chimiothérapie des tumeurs solides (à propos de 66 cas traités par la Mitomycine C).
- 31 - CARAYOU P., FEINGOLD J. : Essais simples de chimiothérapie dans 119 épithéliomas évolués du tube digestif.
Arch. Franç. Mal. Appar. Dig., 1971, 60 (8-9) 413-425.

- 32 - MOORE G. et coll. : Effect of Mitomycin C in 346 patients with advanced cancer. Cancer Chemother Rep, 1958, 52, 675-683.
- 33 - MOERTEL C., REITEMEIR R. : Mitomycin C therapy in advanced gastrointestinal cancer.
J.A.M.A., 1968, 204, 1045-1048.
- 34 - POURNY C. : Thèse Médecine Reims. Traitement de cancers par la Mitomycine C.
- 35 - WAKAKI S. : Histoire de la Mitomycine C et activité biologique de ses dérivés. Symposium Mitomycine C, Paris, avril 1970.
- 36 - WAKAKI S. : Recent advances in research on antitumor mitomycin.
Cancer Chemoth. Rep, 1961, 13, 79-86.
- 37 - DUPREZ A et BESSOT M. : Chimiothérapie anti cancéreuse et cinétique cellulaire. Vie Méd, 1969, 4.
- 38 - CATTAN A., KALIS B et coll.: Traitements par la Mitomycine C de patients atteints de cancer de la sphère oto-rhino-laryngologique.
Symposium mitomycine C, Paris, avril 1970.
- 39 - CAHN J., HEROLD M. : Etude toxicologique de la Mitomycine C.
Symposium Mitomycine C, Paris, avril 1970.
- 40 - ALVIN C., WATNE L. et coll. : Cancer research and chemotherapy
" Arch. Surg ", 1967, 95, 175-178.
- 41 - CHEIX - SERVONNAT F. et POMMATAU E. : Les antimétabolites en gastro-entérologie. " J. Méd. Lyon ", 1968, 1155, 2023-33.

- 42 - COLSKY J. : Clinical studies of mitomycin C in patients with metastatic cancer. " Proc. Amer. Ass. Cancer Res ", 1964, 5 - (1), 12-44.
- 43 - BRULE G., THOMAS M. : La chimiothérapie locale des cancers.
" Rev. Franç d'Etudes cliniques et biol. ", 1962, 7 (9), 978-987.
- 44 - PEYCELON R., DELORME Y. : Enquête sur les résultats du traitement chirurgical du cancer du rectum.
" Lyon chir, 1967, 63, 374-401.
- 45 - SUGIURA K. : The effect of mitomycin C on the growth of variety of variety of mouse, rat and hamster tumors.
Cancer Res, 1959, 19, 438.
- 46 - KENIS Y., STRYCKMANS P. : Action de la Mitomycine C dans 65 cas de tumeurs malignes. " Chemotherapia ", 1964, 8, 114/38.
- 47 - OLMER J. et GABRIEL B. : Essai de traitement des leucémies myéloïdes chroniques par la Mitomycine C.
Presse Médicale, 1971, 44, 1965/67.
- 48 - J. GARY-BOBO, JC LAURENT et J. BONACCORSI : La Mitomycine C dans le traitement palliatif des tumeurs malignes.
J. Med. Montpellier, 1971, 6 (2), 89-108.

TABLE DES MATIÈRES

P a g e s :

INTRODUCTION	1
PLAN D'ETUDE	
CHAPITRE I : Rappel des Principes de la Chimiothérapie.....	8
CHAPITRE II : Etude Pharmacologique de la Mitomycine C	
- Formule chimique de la Mitomycine C et étude expérimentale de ses différents dérivés chimiques .	19
- Mode d'action	29
- Pharmacocinétique de la Mitomycine C.....	34
- Expérimentation animale de la Mitomycine	42
CHAPITRE III : Résumé de la littérature médicale	47
1 - Rappel des Principaux travaux cliniques ...	48
2 - Les indications de la Mitomycine C.....	68
CHAPITRE IV : Notre ~~Exp~~ érience Personnelle	72
1 - Matériel d'étude et méthodes	75
2 - Analyse de nos observations	78
- tumeurs solides	79
- hémopathies malignes	129
3 - Résultats et commentaires	140
CONCLUSION	162
BIBLIOGRAPHIE	

